

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

36

ANNÉE 1964

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jémil TRAD

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 18 avril 1934, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 16 janvier 1964

**LA PROLIFÉRATION ET L'ECTASIE
DES CANAUX BILIAIRES PORTAUX
EN PATHOLOGIE HUMAINE ET EXPERIMENTALE**

Président : M. DEROT, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jémil TRAD

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 18 avril 1934, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 16 janvier 1964

**LA PROLIFÉRATION ET L'ECTASIE
DES CANAUX BILIAIRES PORTAUX
EN PATHOLOGIE HUMAINE ET EXPERIMENTALE**

Président : M. DEROT, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1964

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRÉ (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART-D'ALLAINES (F. DE), GENNES (L. DE), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LÉVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIÉDELÈVRE (R.), QUÉNU (J.), RICHET (C.), SENÈQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN : Gaston CORDIER,

1^{er} ASSESSEUR : Daniel BARGETON — 2^e ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique . .	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports . .	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale . . .	BUGNARD (L.)
	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
Cancérologie méd. et soc.	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et méd. préven. . .	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)

	MM.
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale . .	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire . .	TURIAF (J.)
Pathol. et thérap. générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
	PARROT (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale .	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée .	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)

Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2^o CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

Cliniques :

— carcinologique chirurg. (Necker)	REDON (H.)
— cardiolog. (Broussais) . .	SOULIÉ (P.)
— chirurgicales : <i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.); - <i>Cochin</i> : LEGER (L.); - <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.); - <i>Pitié</i> : CORDIER (G.); - <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.); - <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.); - <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) . . .	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	DUBOST (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	MATHEY (J.)
— endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)

Cliniques :

— Génétique médicale (En- fants-Malades)	LAMY (M.)
— gynécologique (Broca) . .	HUGUIER (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) . .	DEGOS (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne) . .	DELAY (J.)
— malad. metab. (Necker) . .	HAMBURGER (J.)
— maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière) . .	CASTAIGNE (P.)

Cliniques :

MM.

- médicales : Broussais : MILLIEZ (P.), LENÈGRE (J.); - Cochin : BROUET (G.); - Hôtel-Dieu : BARIÉTY (M.); - Lariboisière : SÈZE (S. DE); - Pitié : DREYFUS (G.); - Saint-Antoine : KOURILSKY (R.), BOUDIN (G.).
- d'hydrologie et de climatologie (Bichat) .. DEBRAY (Ch.)
- médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) .. MARIE (J.)
- médicale propédeutique (Broussais) .. JUSTIN-BESANÇON (L.)
- médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) .. DEROT (M.)
- neuro-chirurgie (Pitié) .. DAVID (M.)
- neurolog. (Salpêtrière) .. GARCIN (R.)
- obstétricales : Baudelocque : LACOMME (M.); - Foch (Suresnes) : MERGER (R.).
- obstétricale et gynécol. (Port-Royal) .. VARANGOT (J.)
- ophtalmol. (Hôtel-Dieu) .. RENARD (G.)
- » (Cochin) .. OFFRET (G.)
- oto-rhino-laryngologie (Lariboisière) .. AUBRY (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

- Hydrologie et climatologie .. GIBERTON (A.)
- Maladies infectieuses .. BASTIN (R.)
- Oto-Rhino-Laryngologie .. MADURO (R.)
- Pneumo-Phtisiologie .. KREIS (B.)

Cliniques :

MM.

- pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) N...
- pneumo-phtisiologie (Laennec) .. BERNARD (E.)
- neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) .. MICHAUX (L.)
- rhumatologie médicale et sociale (Cochin) .. COSTE (F.)
- stomato. (Salpêtrière) .. DECHAUME (M.)
- thérapeutique chirurg. (Vaugirard) .. ROUX (M.)
- thérapeutique médicale (Saint-Antoine) .. LEMAIRE (A.)
- toxicologique .. GAULTIER (M.)
- urologique (Cochin) .. ABOULKER (P.)
- chirurg. orthopédique et traumatologique .. PADOVANI (P.)
- Séméiologie médicale .. DOMART (A.)
- Séméiologie et clinique chirurgicales .. POILLEUX (F.)
- Séméiologie traumatique et orthopédique .. JUDET (R.)
- Clinique urolog. (Necker) .. COUVELAIRE (R.)
- Hygiène et clinique de la 1^{re} enfance (Trousseau) N...

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie : MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.); GILLOT (C.); HUREAU (J.).

Anatomie pathologique : Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.) *pr. s. ch.* MM. ABELANET (R.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), *pr. s. ch.*; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).

Anesthésiologie : Mme DU BOUCHET; MM. KERN (E.); VOURECH (G.).

Bactériologie : MM. BARBIER (P.); *pr. s. ch.*; CHRISTOL (D.); DAGUET (G.); LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale : MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.*; BOURILLON (R.); CARTIER (P.), *pr. s. ch.*; CORNILLON (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); JÉROME (H.); KRUH (J.); LEGRAND (J.-Cl.); NORDMANN (J.).

Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports : M. PLAS (F.).

Biologie médicale : MM. BENHAMOU (J.-P.); BOIVIN (P.); HARTMANN (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.); MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Cardiologie : M. HATT (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.); HEWITT (J.); TOURAINE (R.).

Electro-Radiologie : MM. HEITZ (F.), *m. conf.*; LEDOUX-LEBARD (G.).

Embryologie : M. ROUX (Ch.).

- Médecine : AZERAD (E.); BOIR (H.); LAMBLING (A.); LHERMITTE (F.); PEQUIGNOT (H.); PERRAULT (M.); SIGUIER (F.); WORMS (R.).
- Rhumatologie .. DELBARRE (F.)

Hématologie : MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie : MM. COUJARD (R.), *p. s. ch.*; DA LAGE; MAROIS (M.); RACADOT (J.); SCHRAMM (B.).

Hydrologie : MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène : MM. BLANCHER (G.); CORRE-HURST (Mme L.); ROUSSEL (A.); SAPIN-JALOUSTRÉ (H.).

Maladies infectieuses : MM. DUPONT (V.); LISSAC (J.); RAPIN (M.).

Maladies métaboliques : MM. ANTOINE (B.); CROSNIER (J.); RICHET (G.); SEBAOUN (J.).

Médecine légale : MM. BOURGUIGNON (A.); FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).

Médecine du Travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISSET (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. CAMBIER (J.); CATHALA (H.); ESCOURROLLE (R.); GAUTIER (J.-Cl.); LAPRESLE (J.); LEREBOLLETT (J.); PICHOT (P.); TARDIEU (G.).

Obstétrique : MM. GRANJON (A.); HERVET (E.); LE LORIER (G.); LÉVY (J.); LEWIN (D.); MUSSET (R.); ROBEY (M.); SENEZE (J.); SUREAU (C.); TCHOBROUTSKY (M^{me} C.); THOYER-ROZAT (J.).

Ophthalmologie : M^{mes} AUVERT (B.); FONTAINE (M.); MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.); SAURAX (H.).

Orthopédie : MM. DUPARC (J.); MAURER (P.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.); SERGENT (H.).

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉ-MONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LÉPER (J.), *pr. s. ch.*; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUIQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y.); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ÉTIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAUT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); ALISON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);

Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J.); GIRARD (Fr.), *m. conf.*; HUGELIN (A.); LAURENT (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.*; VASSEUR (B.);

Physique médicale : MM. CHANTEUR (J.); COURSAGET (J.); GREMY (F.), *m. conf.*; MILHAUD (G.); PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.), *pr. s. ch.*; TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie : MM. DECROIX (G.); ISRAEL (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.).

Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.); FLAVIGNY (H.).

Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEBVRE (J.); MICHEL (J.-R.).

Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).

Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.); CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.*; CREPY (Cl.); FLEURY (R.); GRELLET (M.).

Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P.); LABET (R.); MARCHÉ (J.).

Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).

Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).

Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.).

Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)
Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.).

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*Qui n'ont cessé de me prodiguer aide et
affection.*

En témoignage de ma gratitude infinie.

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

Avec toute mon affection.



A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE DEROT

Professeur de la Chaire de Clinique Médico-Sociale du Diabète
et des Maladies de la Nutrition (Hôtel-Dieu)
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu me faire l'honneur de
présider cette thèse.*

*En témoignage de ma reconnaissance et
de mon profond respect.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES CAROLI

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et
m'a dispensé son enseignement avec tant
de bienveillance.*

*En témoignage de mon admiration, de ma
gratitude et de ma respectueuse affection.*

A LA MÉMOIRE DE MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER CATTAN

*En témoignage du respect et de l'affection
que je lui portais.*

A MES MAÎTRES D'EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR FRANÇOIS DE GAUDART D'ALLAINES

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRÉ LEMAIRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LUCIEN DE GENNES

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER CATTAN (*in memoriam*)

A MES MAÎTRES D'INTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRÉ LEMAIRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER CATTAN (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE SOULIÉ

MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES BOUDIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES CAROLI

MONSIEUR LE PROFESSEUR FRED SIGUIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE DEROT

Ma gratitude et mon respectueux dévouement leur sont acquis.

A MES CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAURICE CLOAREC

MONSIEUR LE DOCTEUR PHILIPPE CODRON

MONSIEUR LE DOCTEUR BERNARD SOBELMAN

MONSIEUR LE DOCTEUR ARMAND BENACERRAF

En témoignage de ma reconnaissance et de mon amitié.

A TOUS MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HENRI BRICAIRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JACQUES DEBRAY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ EDOUARD HOUSSET

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LOUIS MOREAU

Médecins des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES BARBIZET

MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL CHICHE

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE CORONNE

MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL DEGEORGES

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE GODEAU

MONSIEUR LE DOCTEUR MARCEL LEGRAIN

MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ PARAF

MONSIEUR LE DOCTEUR BERNARD PEPIN

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE VERNANT

Médecins des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN ACAR

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROLAND LABET

MONSIEUR LE DOCTEUR RAOUL CARASSO

MONSIEUR LE DOCTEUR DENIS COLONNA

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE FRUMUSAN

MONSIEUR LE DOCTEUR CLAUDE JULIEN

MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ LAURAS

MONSIEUR LE DOCTEUR ROGER LEVY

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN NORA

MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES TCHOBROUTSKY

MONSIEUR LE DOCTEUR P. VESIN

MADemoiselle LE DOCTEUR PAULETTE RICORDEAU

En témoignage de ma fidèle gratitude.

INTRODUCTION

Cette étude se propose de réunir, pour les confronter, différents états pathologiques affectant le foie et les voies biliaires, que rapproche un stigmate histologique commun : la présence, au sein des espaces-portes, dans leur voisinage, voire à l'intérieur même du lobule hépatique, de plages de tissu conjonctif occupées de canaux biliaires surnuméraires, nombreux et dilatés.

La morphologie de ces canaux biliaires doit les faire distinguer des pseudonéocanalicules observés dans les cirrhoses habituelles.

C'est donc à partir des lésions histologiques que nous envisagerons successivement :

- les cholangiectasies de la mucoviscidose ;
- la fibroangioadénomatose biliaire ou maladie fibrokystique du foie ;
- la dilatation des voies biliaires segmentaires ou maladie de J. Caroli ;
- le foie polykystique.

L'étude de chacun de ces chapitres s'appuiera sur un ou plusieurs cas personnels, observés dans le Service de notre Maître, Monsieur le Professeur J. CAROLI. Ces observations comprennent toutes des données histologiques, certaines ont fait l'objet d'études histochimiques.

Mais à côté de ces faits cliniques, il nous a paru intéressant d'envisager toute une série de données apportées par l'expérimentation animale : différents toxiques permettent en effet de provoquer chez l'animal la prolifération et la dilatation des canaux biliaires : les lésions histologiques observées sont alors tout à fait comparables aux lésions humaines. L'apport de l'expérimentation est capital en ce sens qu'il fournit des documents aisés à reproduire donc à étudier ; les descriptions histologiques, histochimiques, électroniques, foisonnent dans la littérature. Ils permettent des conclusions intéressantes quant à l'histogénèse des lésions.

Enfin, après avoir rappelé différentes conceptions de l'embryogénèse hépatobiliaire, nous discuterons de l'autonomie de ces quatre syndromes, de leur étiopathogénie et du problème plus général de l'histogénèse des cholangiectasies et de leur spécificité.

CHAPITRE I

OBSERVATION DE MUCOVISCIDOSE COMPLIQUEE DE CIRRHOSE MULTILOBULAIRE

Né dans l'Aveyron, le 5 mai 1949, au terme d'une grossesse parfaitement normale, le jeune Dij... ne pèse que 5 livres. Cependant, la courbe de son développement staturo-pondéral restera sensiblement normale jusqu'à l'âge de deux ans, après quoi elle se ralentit et, dans le déficit qui s'y inscrit, on se doit de discuter la part de manifestations respiratoires et digestives qui, précocement apparues, vont dominer toute l'histoire.

Le deuxième jour après la naissance, se manifeste une toux ; au sixième mois, survient un épisode fébrile avec encombrement respiratoire, qui dure six semaines. Puis de tels épisodes bronchitiques, parfois hyperfébriles, se répètent fréquemment, favorisés par la saison froide ; l'enfant a cinq ans lorsqu'on pose le diagnostic de dilatation des bronches qui justifiera trois cures à la Bourboule, huit ans lorsqu'une rougeole se complique de broncho-pneumonie ; à dix ans, il installe une bronchorrhée muco-purulente ; à douze ans, souffre d'une sinusite qui, bien que traitée par ponctions répétées, contribuera à entretenir l'infection bronchique.

Cette histoire respiratoire, particulièrement riche, précoce et évocatrice, s'associe à des manifestations digestives pourtant beaucoup plus effacées : la mère nous apprend que, si l'appétit a toujours été bon, l'enfant n'a jamais eu que des selles pâteuses, molles, abondantes et fétides, et c'est spontanément qu'elle les décrit luisantes et graisseuses. L'abdomen a toujours été gros, un peu globuleux et marqué, depuis plusieurs années, d'un lacis veineux sous-cutané.

C'est dans ce contexte que surviennent brusquement, le 30 mars 1962, les premiers signes de décompensation d'une cirrhose latente : vives douleurs épigastriques, augmentation de volume de l'abdomen, installation d'une ascite sans signes infectieux ni respiratoires. C'est le Docteur ARLABOSSE qui examine alors l'enfant et, portant le diagnostic de cirrhose et de mucoviscidose, l'envoie dans le Service du Professeur CAROLI pour bilan.

L'examen clinique (4 avril 1962) trouve un enfant de quatorze ans, malingre, amaigri, au facies pâle. L'abdomen est distendu par une ascite abondante, libre, dépliant l'ombilic ; on remarque une circulation collatérale sus et latéro-ombilicale. L'auscultation ne retrouve guère que quelques ronchus, un petit souffle systolique localisé à la base, une tachycardie à 120 par minute. La tension artérielle est à 9,5-6,5.

● On trouvera les différents examens biologiques dans le *Tableau I*.

	Avant anastomose P.C.	Après anastomose P.C.
Hémogramme	G.R. 3.870.000 V.G. 1 G.B. 6.300 FN 67 %	G.R. 3.450.000 V.G. 1,04 G.B. 7.400 FN 67 %
V.S.	5 - 12 mm	
Vol. sang. total	2,950 cc (T. 2.800)	2,550 cc (T. 2.400)
Vol. plas. total	1,900 cc (T. 1.700)	1,700 cc (T. 1.450)
Vol. glob. total	1,050 cc (T. 1.100)	850 cc (T. 950)
Thymol opac.	9 u. V.	10 u. V.
Ringer 24 h.	+	+++
Gros	1,5 ml	1 ml
Cholémie	18 mg/l	53,5 mg/l
Lipides totaux	4,1 g/l	3 g/l
Cholestérol total	1,3 g/l	0,8 g/l
S.G.P.T.		18 u. F.
Mucoprotéines	110 mg % ml	
<u>Electrophorèse</u>		
Protéines totales	70,5 g/l	47 g/l
Albumines	51	41,5
Alpha-1-globulines	4,5	3
Alpha-2-globulines	10	8,1
Beta-globulines	13,8	9,6
Gamma-globulines	20,7	37,8
B.S.P. 15' - 45'	29 % - 9 %	
Vert Indocyanine	% élimination : 11,2 % N 17 %	
Plaquettes	155.000	
Rétraction caillot	normale	
Prothrombine	45 %	
Proconvertine	45 %	
Proacélorine	65 %	
Hyperglycémie provoquée	0,80/1-1,1-1,25-0,90 g/l	
<u>Ascite</u>	Protides 13,5 g/l Rivalta - Lympho 52 % Poly 8 %	

TABLEAU I

Bilan biologique
(cas *Dij...*)

- L'insuffisance pancréatique externe est affirmée par :
 - l'importance de la stéatorrhée (*Tableau II*);
 - l'épreuve couplée d'absorption de la trioléine marquée à l'iode et de l'acide oléique marqué au brome, réalisée par M. RENAULT (*Tableau III*);
 - nous ne l'avons pas confirmée par le dosage des sécrétions pancréatiques externes dans la crainte de l'effet traumatisant du tubage sur les varices œsophagiennes.
- L'état respiratoire est apprécié par :
 - Radio du thorax : horizontalité des côtes, aplatissement des coupes, épaissement des pédicules ; ombre cardiaque : saillie des cavités droites.
 - Epreuves fonctionnelles respiratoires : valeurs spirométriques normales, non modifiées par l'acétylcholine. Radiographie des sinus et examen du spécialiste : sinusite maxillaire bilatérale.
 - Electrocardiogramme : rotation anti-horaire Q1-S3. Axe de QRS = 60°. Petite surcharge droite dans les précordiales.

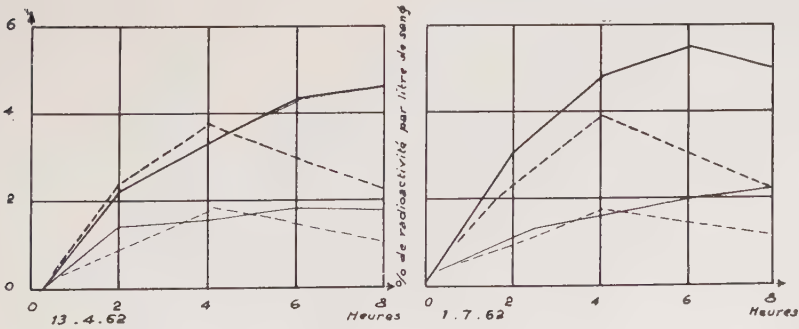
Dates	Poids de selles g/24 h.	Poids de graisses g/24 h.
6.4.62	240	13,9
7.4.62	270	16,4
8.4.62	270	20,2
9.4.62	130	7,5
11.4.62 : recherche du stercobilinogène négative 3 jours de suite (cholémie du 5.4. : 18 mg/l)		
13.4.62 : épreuve couplée trioléine-acide oléique marqués		
21.4.62 : recherche du stercobilinogène négative 3 jours de suite		
30.4.62	160	6,4
1.5.62	375	22,5
2.5.62	310	43,7
4.5.62	385	37,7
ANASTOMOSE PORTOCAVE		
1.7.62 : recherche du stercobilinogène négative		
1.7.62 : épreuve couplée trioléine-acide oléique marqués		
2.7.62	100	5,7

TABEAU II

Etude
de la stéatorrhée
(cas *Dij...*)

Epreuve double : Trioléine I₁₃₁ — Ac. oléique Br₈₂

	Trioléine	Acide oléique
13-4-1962 :		
— Urines	16,22 %	2,1 %
— Matières fécales	2,24 %	1 %
1-7-1962 :		
— Urines	12,20 %	2,20 %
— Matières fécales	0,20 %	0,05 %



(Les pointillés indiquent les limites des valeurs normales pour la méthode)

Cas DIJ... Mucoviscidose			Témoïn : cirrhose alcoolique ascitique		
Date	Débit sueur (mg/l h.)	Cl (mEq/l)	Date	Débit sueur (mg/l h.)	Cl (mEq/l)
7.4.62	220	82	1.10.62	118	27
Aldactone 200 mg les 16 et 17.4.62			Aldactone 400 mg les 2 et 3.10.62		
18.4.62	395	236	4.10.62	87	32
25.4.62 (après shunt P.C.)	118	140			
29.6.62	70	180			
<u>PERE</u>					
12.4.62	122	65			
<u>MERE</u>					
12.4.62	293	82			

TABLEAU III
Tests à la sueur

La preuve de la mucoviscidose est apportée par les résultats du test à la sueur :

— Un premier dosage fait, le 7 avril, en pleine phase ascitique, donne déjà 220 mg de sueurs avec une concentration de chlore de 82 mEq, chiffre déjà nettement pathologique.

— Après deux jours d'aldactone (200 mg), la concentration s'élève à 236 et 140 mEq, alors que dans les mêmes conditions le test effectué chez un cirrhotique témoin ne donne que des concentrations chlorées de 27 et 32 mEq (Tableau III).

L'ascite étant asséchée par le régime désodé et des diurétiques à petites doses, on peut alors passer à l'étude anatomique de la cirrhose et au bilan de l'hypertension portale : laparoscopie, ponction-biopsie et splénoportographies sont effectuées le même jour, sous anesthésie générale :

La laparoscopie : le foie est loin sous le diaphragme refoulé à droite par une aérocolie et une aérogastrie très marquées. Il est très remanié, déformé, fortement nodulaire, avec sillons profonds donnant par endroits un aspect en grappe de raisin : nodules assez gros mais irréguliers. Il est dur à la palpation, de teinte irrégulière, marbrée, tantôt claire, tantôt rose, congestif. D'autres endroits sont foncés à reflets bleus de cholestase. Le ligament rond est normal. La vésicule n'apparaît pas. La rate semble un peu grosse, lisse, avec une capsule épaisse.

La ponction-biopsie porte sur le bord antérieur du lobe gauche.

La splénoportographie (faite avant la laparoscopie) montre l'injection rapide, dès la deuxième seconde, d'un tronc spléno-portal normal, correctement imprégné, mais les veines secondaires de distribution du tronc porte sont grêles, irrégulières dans leur trajet, avec une anomalie de direction de la branche gauche qui forme un coude vers la droite.

Il existe un reflux dans la veine mésentérique inférieure et un shunt supérieur gastro-œsophagien. Enfin, l'hépatogramme affecte un aspect en arbre mort à ramure peu fournie. L'ensemble de ces images atteste l'obstacle apporté par le foie à la circulation porte, et la dérivation gastro-œsophagienne responsable des varices qu'objectivaient les radiographies œso-gastriques après repas baryté.

Cependant, la plus grande partie du shunt se faisant vers la gastro-duodénale, alors que la coronaire stomachique ne s'opacifie pas, les varices ne sont guère alimentées que par les petites veines polaires supérieures.

L'histologie du fragment prélevé par ponction ne montre aucune modification de l'architecture, des espaces portes, mais simplement une discrète stéatose intéressant 10 % des hépatocytes environ : il semble donc que le prélèvement ait porté sur un nodule hépatique.

Ainsi se précisait néanmoins le diagnostic de mucoviscidose, suggéré par l'association d'une histoire respiratoire évocatrice et de signes formels d'insuffisance pancréatique externe, confirmé par la positivité du test à la sueur. La splénoportographie, en éliminant une thrombose portale et en révélant un hépatogramme de cirrhose, venait signer l'origine hépatique de l'ascite. Enfin, la laparoscopie, en montrant la surface vallonée macro-nodulaire du foie, suggérait l'étiologie mucoviscidosique de cette cirrhose qui, sur le plan biologique, restait remarquablement muette.

L'enquête génétique, de bonne règle dans cette affection, a retrouvé grâce au sweat test la tare chez la mère de cet enfant (*Tableau III*).

Cependant, l'état de l'enfant s'était amélioré grâce au traitement et à la diététique, le poids était passé de 33 à 28 kg, le périmètre abdominal de 73 à 58 cm. Par les extraits pancréatiques et les antibiotiques à petites doses, l'on cherchait à améliorer la stéatorrhée. Quant à l'indication d'un shunt porto-cave prophylactique, elle avait été discutée en fonction des possibilités chirurgicales restreintes qu'offrait à cet enfant sa vie campagnarde, et des tentatives de ce genre relatées dans la littérature. Mais les données plutôt rassurantes de la splénoportographie (shunt inférieur prédominant), jointes à la crainte de compromettre la vie d'un enfant par un accident post-opératoire, avaient fait renoncer à cette intervention qui devait pourtant s'avérer nécessaire : le 3 mai, en effet, survient dans la soirée un premier vomissement strié de sang, suivi deux heures après d'une hématomatose de sang noir qui fait recourir immédiatement aux traitements hémostatiques, à la perfusion lente de post-hypophyse, tandis que l'on met en place une sonde de Blakemore.

Le lendemain, la sonde étant vérifiée parfaitement en place, l'hémorragie se reproduit, peu importante, persiste et, la tension s'abaissant, paraît incontrôlable. On décide alors de recourir d'urgence à l'intervention de dérivation. Durant le transport en chirurgie, l'état de choc s'aggrave, le pouls devient incomptable, la tension est à 6 de maxima. C'est dans ces conditions dramatiques que le Docteur HIVET commence son intervention :

« Incision de Rio Branco. Pas d'ascite dans le ventre. Le foie est extraordinaire, en ce sens qu'il a globalement le volume de celui d'un garçon de son âge, mais qu'il est fait d'une juxtaposition de gros nodules de la taille d'une prune dont la couleur tire sur le rouge foncé. Entre ces nodules qui sont recouverts d'une capsule normale, il existe des bandes fibreuses.

« A la biopsie, la section de ces nodules paraît correspondre à un parenchyme parfaitement normal. La biopsie portera à la fois sur un nodule et sur une zone fibreuse.

« Les voies biliaires paraissent saines.

« D'une main discrète, pour des raisons d'anesthésie, on explore le corps et la queue du pancréas, ceci à travers le petit épiploon, et il semble que le volume et la consistance du pancréas soient pratiquement normaux.

« On disséquera sans trop de difficulté la veine porte qui sera liée à sa terminaison. Elle a environ 1 cm de diamètre, ses parois sont normales, ni hypertrophiées ni trop minces.

« On sera gêné dans cette dissection par des ganglions d'une part, et par une hypertrophie du lobe caudé d'autre part.

« La dissection de la veine cave est également assez difficile car le péritoine pariétal postérieur est hémorragique. Après avoir réséqué une pastille de veine cave, on pratique une anastomose termino-latérale avec un surjet postérieur, type Blalock, au nylon 000, et des points antérieurs séparés avec le même matériel. L'anastomose est étanche d'emblée. Un drain aspiratif sous-hépatique. Paroi au nylon. Durée de l'intervention : 1 heure. Perte de sang : 300 cm³. Après constitution de l'anastomose, la sonde de Blakemore est enlevée et l'hémorragie semble complètement arrêtée. »

Les suites opératoires sont troublées par de multiples épisodes, parmi lesquels on est surpris de ne pas trouver d'infection respiratoire grave : c'est d'abord un coma hyperammonémique qui survient avec quelques jours de retard sur les hémorragies. Puis un syndrome œdémateux et ascitique. Enfin, une péritonite purulente.

Mais l'enfant va passer à travers toutes ces épreuves. Trois semaines après l'intervention, il revient dans le service. L'ascite a régressé, mais un œdème diffus infiltre jusqu'à son visage et ses mains, œdème dont l'origine paraît complexe car on retrouve une petite note rénale (albuminurie, hématurie et leucocyturie microscopiques, diminution de la clearance de l'urée) et une baisse assez nette de la sérinémie, qui reflète l'aggravation générale des fonctions hépatiques (*Tableau I*).

L'état respiratoire est encore un peu précaire (état dyspnéique et légère cyanose); après un mois de soins (antibiotiques, corticoïdes, perfusion de plasma, sang et sérum-albumine humaine), l'enfant peut enfin regagner son domicile, dans un état général très satisfaisant, d'autant plus satisfaisant que la stéatorrhée a sensiblement diminué.

Nous avons malheureusement appris que deux mois plus tard, une infection respiratoire, banale à son début, a pris rapidement un cours dramatique et l'a emporté.

C'est donc uniquement sur des données cliniques et sur les examens histologiques, histochimiques et électroniques du fragment de foie prélevé au cours de l'intervention, que nous aurons à discuter cette observation.

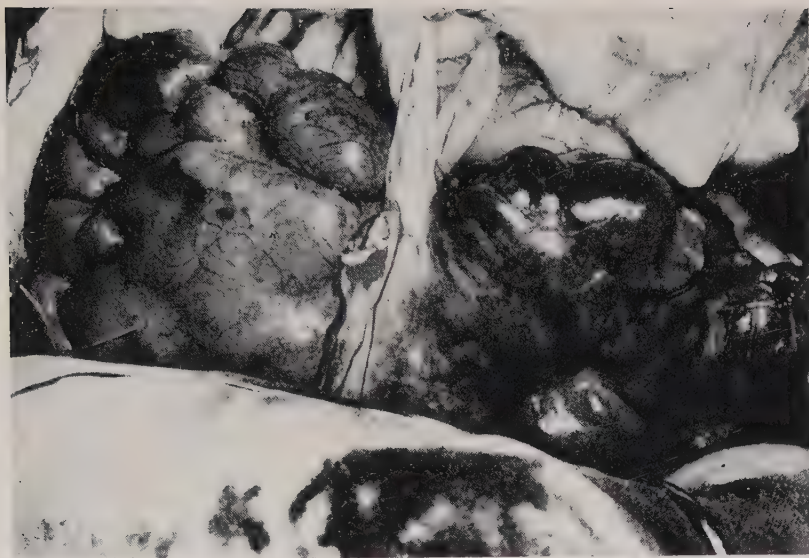


FIGURE 1 : *Cas Dij...* Le foie « Pomme de terre » de la cirrhose multilobulaire (photo per-opératoire)

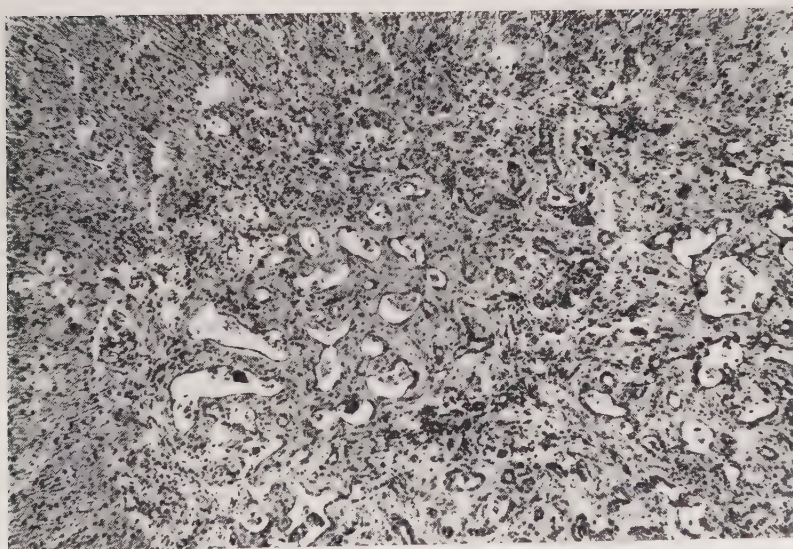


FIGURE 2 : *Cas Dij...* Une plage de cholangiectasies. Noter l'épithélium, plat dans certains canaux, cubo-cylindriques dans d'autres. Quelques concrétions intra-luminales sont visibles. (*Grossi 100.*)

Cliniquement, nous avons déjà évoqué les arguments qui nous paraissent affirmer la mucoviscidose. Arguer d'un pancréas normal dans les conditions difficiles où il a été palpé ne peut suffire à ébranler notre conviction, quand on sait combien discrètes sont bien souvent les modifications macroscopiques du pancréas dans cette maladie (BODIAN).

D'autre part, l'aspect macroscopique du foie est bien celui qui a été décrit dans la cirrhose multilobulaire avec concrétion de la maladie fibrokystique du pancréas.

• HISTOLOGIE :

Sur la biopsie, on ne note pas de remaniement d'ensemble de l'architecture hépatique. On observe, en effet, seulement la présence de quelques placards très larges de sclérose, mais ceux-ci sont peu nombreux, de topographie péri-lobulaire ou glissonnienne et ils ne comportent aucune extension au parenchyme dans le voisinage, dont ils restent séparés très nettement. Ces placards scléreux comportent une très grande quantité de cavités de nature biliaire. Celles-ci sont de petites dimensions, tantôt strictement néocanaliculaires, tantôt plus ectasiques, presque microkystiques, bordées par un épithélium biliaire qui est tantôt cubique, tantôt plus aplati, d'allure endothéliiforme. Ainsi se trouve réalisé un tissu d'aspect fibrocholangiomateux. A l'intérieur des cavités biliaires existent des débris cellulaires et quelques masses biliaires à l'état de concrétions amorphes. Les formations vasculaires restent peu nombreuses et apparemment sans anomalie. Le tissu conjonctivo-scléreux de soutien est peu cellulaire, il ne comporte notamment aucune infiltration cellulaire inflammatoire.

Les plages parenchymateuses comprennent de larges zones de travées d'hépatocytes régulièrement disposées, dont les structures montrent une surcharge glycogénique très importante et très homogène, qui rappelle l'image d'une polycorie. Il y a également une petite note de stéatose (3 % environ). La trame mésenchymateuse est strictement normale ainsi que la disposition des sinusoides.

• MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE :

Un fait domine cet examen, c'est l'importance de la surcharge en glycogène des hépatocytes : le cytoplasme est occupé dans sa quasi-totalité par les grains de glycogène qui refoulent toutes les structures intra-cellulaires normales. Tous les hépatocytes observés participent à ce phénomène. Les autres anomalies consistent essentiellement en

un épaississement notable des membranes cellulaires avec une diminution globale du nombre des villosités, tant au niveau de l'espace de Disse que des canalicules. Les villosités présentes sont parfois épaissies. Par endroits, l'ergastoplasme apparaît un peu dilaté. Les autres structures intra-cellulaires sont normales. Il faut noter enfin une surcharge grasseuse de certaines cellules.

• HISTOCHIMIE :

L'étude histochimique confirme pleinement les données de la microscopie électronique et précise le mécanisme enzymatique de cette singulière surcharge en glycogène : si l'on se borne en effet, dans l'étude histochimique que nous devons à Monsieur WEGMANN, à rapporter quelques réactions intéressant le seul métabolisme glucidique, il faut insister sur la densité en glycogène observée dans la totalité des cellules, tant parenchymateuses que canalaire. De même la charge en muco-polysaccharides est anormalement importante.

Parmi les enzymes de synthèse et de dégradation du glycogène :

- 1) Les phosphatases ont une activité d'ensemble un peu inférieure à ce que laisserait prévoir la charge en glycogène : la phosphorylase active a une activité normale, mais la phosphorylase totale n'a pas une activité supérieure, ce qui démontre que la phosphorylase kinase est fonctionnellement inactive.
 - 2) La glucose-6-phosphatase montre une activité fortement diminuée.
 - 3) Les autres ne subissent pas de variations très significatives.
 - 4) Notons que dans le cycle des pentoses, deux enzymes ont une activité très forte : il s'agit de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase et de la 6-phosphogluconate déshydrogénase.
-

TABLEAU IV. — Histochimie hépatique
(cas *Dij...*)

Réaction	Parenchyme	Nodules	Néocanaux
Glycogène	+++	+++	+++
Phosphorylase active	+	++	+
Phosphorylase totale	+	++	+
Glucose 1 phosphatase		±	
Glucose 6 phosphatase	±	+	±
6 Phospho-gluconate déshydrogénase	+++	+++	++
Glucose 6 phospho- déshydrogénase	+++	+++	++
Fructose 1 phosphatase	-	-	-
Fructose 1-6-Phosphatase	+	±	+
Succino-déshydrogénase	+++	+++	+++
Diaphorase	+++ (Küpper)	+	±
Isocitrique déshydrogénase	++	++	+
ATPase	-	-	+++ (mucus)
Lactico déshydrogénase		± (Küpper)	
Phosphatase alcaline	±	±	0
Estérase	±	0	
Nucléotidase	++	±	++
Sulfatase	++	++	+
Leucyl peptidase	±	+	±
DNA (vert méthyle)			+
RNA (pyronine)	—	+	
Aldolase	+	+	±

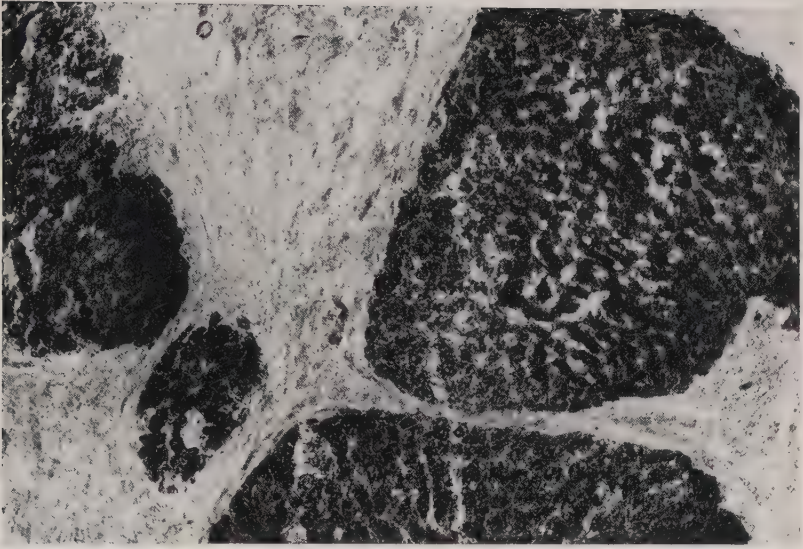


FIGURE 3: *Cas Dij...* Histochimie: P.A.S. —. Noter la surcharge glyco-génique majeure des hépatocytes, l'importance des travées scléreuses dans lesquelles on retrouve quelques structures P.A.S. + (Grossi 100.)

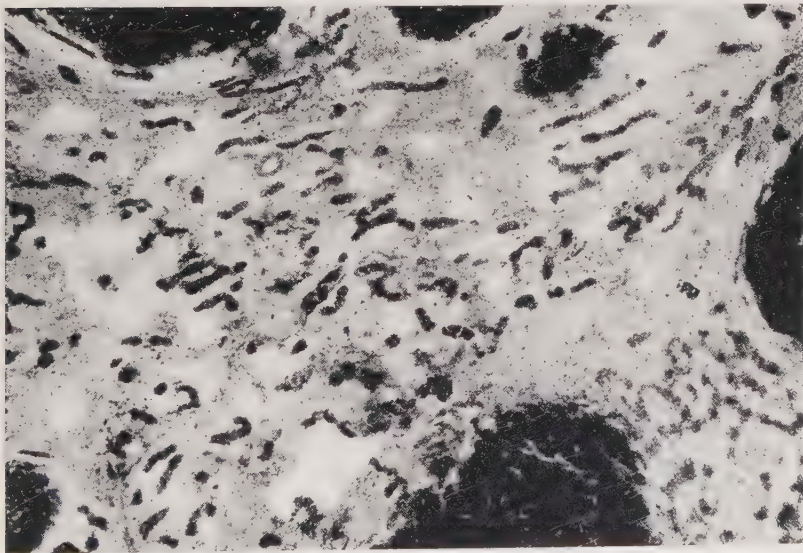


FIGURE 4: *Cas Dij...* Succino-déhydrogénase. Dans la sclérose, on observe des structures biliaires très fortement positives. (Grossi 60.)

LA PLACE DES CHOLANGIECTASIES DANS LES MANIFESTATIONS HEPATIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE

Leur discrétion habituelle rend compte d'une description relativement tardive ; il reste que les lésions hépatiques, à l'échelon histologique tout au moins, méritent de prendre une place importante parmi les désordres engendrés par la mucoviscidose ; l'observation que nous venons de relater représente un exemple de lésions particulièrement évoluées et dont l'individualité apparaît presque flagrante. Mais ce grand tableau de cirrhose multilobulaire reste rare et c'est beaucoup plus souvent le stade le plus précoce de fibrose biliaire focale que l'on découvre : ces deux stades seuls devraient théoriquement entrer dans le cadre de notre étude, car les cholangiectasies n'appartiennent pas au tableau de l'hyperplasie ductulaire simple. On ne peut néanmoins passer sous silence cette curiosité histologique qui serait le premier maillon d'une chaîne parfaitement cohérente. Nous allons donc envisager, selon un ordre évolutif logique, les différents aspects de ces lésions :

Trois tableaux histologiques principaux peuvent schématiquement être dressés et se trouvent correspondre assez fidèlement à des manifestations anatomo-cliniques bien déterminées.

A) L'hyperplasie ductulaire simple (Bodian)

La seule anomalie histologique réside dans la prolifération des petits canaux biliaires :

- les canalicules présentent une structure normale et ne sont pas dilatés ;
- ils siègent dans l'espace-porte et paraissent appartenir à l'étage inter-lobulaire ;

- leur prolifération est exempte de toute fibrose réactionnelle et ne s'accompagne pas de lésions hépatocytaires ; cependant, BODIAN signale cinq fois l'association de stéatose et d'hyperplasie ductulaire simple ;
- enfin, aucune obstruction pathologique ne vient rendre compte de cette prolifération et on ne signale pas de concrétion visible dans la lumière des canaux.

Cette image histologique ne s'accompagne pas de modification du volume ou de l'aspect macroscopique du foie.

Et cliniquement, rien ne vient attirer l'attention sur la région hépatique.

Il s'agit donc d'une anomalie purement histologique, non fonctionnelle, qui n'a été signalée, à vrai dire, que par BODIAN : il la retrouve, quant à lui, treize fois, sur les cinquante examens histologiques qu'il pratique dans les cas de mucoviscidose et ne doit ces constatations qu'à l'examen microscopique systématique auquel il soumet le foie dans ses observations. Il semble que cette anomalie atteigne électivement le jeune âge : onze fois les enfants n'avaient pas atteint l'âge de un an et, parmi eux, il s'agissait cinq fois d'ileus meconiaux rapidement fatals. Enfin, nous verrons que cette anomalie peut voisiner dans certaines parties du foie avec des lésions plus évoluées.

B) La fibrose biliaire focale avec concrétions

Elle réalise un tableau histologique beaucoup plus riche où l'on peut retrouver :

• LA PROLIFÉRATION DES CANALICULES BILIAIRES : au sein des espaces-portes et dans leur voisinage immédiat, on peut compter de nombreux ductules qui réalisent un aspect hyperplasique du système biliaire canalaire. Ces canaux biliaires affectent deux aspects :

- les uns sont de calibre normal, bordés par un épithélium biliaire typique à cellules cubiques ; leur lumière est tantôt libre, tantôt (BODIAN) occupée par un matériel amorphe acidophile ; ils peuvent réaliser de véritables plages tout à fait analogues à celles que l'on retrouve dans le stade d'hyperplasie ductulaire simple ;
- les autres sont dilatés, distendus, phénomène apparemment passif, car leur épithélium n'est plus fait que de cellules biliaires aplaties ; et l'on peut inconstamment retrouver dans leur lumière la même matière acidophile que dans les canaux non distendus.

Le matériel qui occupe les canaux biliaires dilatés est constitué d'une substance amorphe, dont on s'accorde à reconnaître le caractère éosinophile ; par contre, les différents auteurs ne sont pas unanimes sur ses propriétés histochimiques et sur son origine. Nous aborderons ce problème un peu plus loin. Quoi qu'il en soit, ces concrétions ne sont pas constantes, elles sont parfois difficiles à mettre en évidence, particulièrement sur les fragments hépatiques prélevés par ponction-biopsie (DI SANT AGNÈSE).

- LA FIBROSE : elle se développe au contact des canalicules en prolifération, élargissant l'espace-porte ou se portant à la périphérie des lobules, voire pénétrant et disséquant les lobules. Les travées qu'elle forme ont parfois une épaisseur extrême (cinq à dix fois l'épaisseur normale, CRAIG). Ces travées fibreuses, richement collagènes, tendent à relier les espaces de Kiernan entre eux et à isoler des lobules parenchymateux.

- LA RÉACTION INFLAMMATOIRE : faite d'une infiltration cellulaire granulomateuse, elle siège dans la fibrose autour des canaux biliaires dilatés. Elle n'est pas constamment majeure, mais est retrouvée à un degré variable par PUGSLEY, WEBSTER, CLAIREAUX, BODIAN, DI SANT AGNÈSE, LE TAN, ROBERTS et CRAIG. Elle se localise souvent autour des concrétions extravasées dans la fibrose.

- L'ATTEINTE DU PARENCHYME reste remarquablement discrète. Différentes lésions doivent cependant retenir l'attention :

- la stéatose : elle est très fréquemment retrouvée par les différents auteurs (ANDERSEN, 19 fois sur 49 observations, CRAIG, 121 sur 198); parfois massive (BODIAN, 6 fois sur 62, CRAIG 88 fois); elle prédomine dans le centro ou le périlobule suivant les cas. Sa fréquence a même pu la faire incriminer dans la pathogénie de la cirrhose. En fait, BODIAN considère qu'elle n'est ni plus fréquente, ni plus intense que dans les autopsies de routine ;
- la surcharge biliaire pigmentaire : que BODIAN retrouve dans les cellules voisines de la prolifération canalaire.
- une hémosidérose hépatocytaire, qui paraît relativement fréquente (CRAIG : 26 fois sur 198 ; ANDERSEN : 13 sur 49).
- mais il n'existe aucun signe de régénération parenchymateuse.

- LA DISTRIBUTION DES LÉSIONS reste tout à fait particulière :

- en effet les foyers de cholangiofibrose sont disséminés à travers le foie, respectant de nombreux espaces-portes et lobules ;

- on les trouverait électivement à la périphérie de la masse hépatique, sous la capsule (CLAIREAUX, BODIAN), et LE TAN précise que c'est plus souvent près de l'abouchement des gros troncs veineux dans la veine-cave inférieure que l'on peut observer les modifications histologiques ;
- quoi qu'il en soit, il s'agit d'une lésion touchant la périphérie de l'arbre biliaire (BODIAN localise l'obstruction aux plus petits passages biliaires) et respectant les plus gros canaux, ce qui rend compte de la distribution focale des signes.

Ce stade se caractérise donc essentiellement par une fibrose focale disséminée, accompagnant une prolifération canaliculaire de même topographie, sans distorsion de l'architecture hépatique et sans nodules de régénération.

Ces lésions histologiques correspondent à des foies macroscopiquement peu modifiés :

- dans leur volume, en général normal, quoique certains puissent être augmentés de volume, plus semble-t-il par la congestion passive d'une insuffisance cardiaque droite fréquente que par le jeu des modifications spécifiques ;
- dans leur aspect, qui peut être uniformément lisse ou plus souvent parsemé de petits foyers fibreux cicatriciels grisâtres, rétractant la capsule et affectant une forme linéaire.

Quant aux manifestations cliniques et biologiques, elles sont presque constamment absentes, puisque les désordres anatomiques sont trop disséminés pour engendrer une traduction fonctionnelle et trop limités pour retentir sur la dynamique portale.

La fréquence, enfin varie suivant les statistiques :

— BODIAN étudiant 50 maladies fibrokystiques du pancréas découvre 25 fois de telles lésions, le plus souvent chez des enfants plus âgés que pour l'hyperplasie ductulaire simple ; néanmoins, 12 fois les enfants ont moins de un an.

— DI SANT AGNÈSE et BLANC les trouvent 16 fois sur 116 malades.

— CRAIG, HADDAD et SCHWACHMAN 10 fois sur 198 examens anatomiques.

C) La cirrhose biliaire multi-lobulaire avec concrétions

Elle paraît être, après une évolution suffisante et dans certaines conditions, l'aboutissant de la forme précédente.

• HISTOLOGIQUEMENT : elle se caractérise par l'organisation d'une véritable cirrhose :

- les foyers de cholangiofibrose s'étendent, se rejoignent, et la sclérose devient importante ;
- les canaux biliaires ectasiés et obstrués par les concrétions vont progressivement disparaître : on peut parfois reconnaître en plein tissu de fibrose, les concrétions toujours caractérisées par leurs affinités tinctoriales initiales ;
- des lobules hépatiques, ou des groupes de lobules vont se trouver isolés et enserrés par la fibrose. Certains s'atrophient et sont entièrement remplacés par la prolifération conjonctive ;
- enfin cette distorsion de l'architecture hépatique va se trouver complétée par l'apparition de nodules de régénération parenchymateuse ;
- mais la progression irrégulière du processus à partir de foyers initialement dispersés sans ordre dans le foie, rend compte de la coexistence de zones normales et de zones pathologiques ;
- le tableau réalisé diffère donc sensiblement de la cirrhose biliaire habituelle.

• MACROSCOPIQUEMENT : ce stade est caractérisé par l'apparition d'une nodulation bien particulière où les bandes fibreuses rétractiles parcourent la surface du foie en de profondes dépressions, et isolent ainsi de volumineux nodules irréguliers, plus larges que ceux des cirrhoses macronodulaires habituelles, atteignant 4 cm de diamètre et plus ; l'aspect varie de celui d'une cirrhose à gros nodules jusqu'à celui de l'hépar lobatum où l'on a plus l'impression d'une lobulation de la glande que d'un foie nodulaire.

La tranche de section montre la juxtaposition de foyers clairs et sombres, correspondant au parenchyme hépatique et au tissu fibreux en prolifération.

De tels caractères anatomiques expliquent que, sur le plan clinique :

- la traduction de cette cirrhose sera essentiellement un gros foie, perçu sous la forme d'une hépatomégalie ferme, régulière ou nodulaire, indolente ;
- ce gros foie peut rester isolé ;
- mais l'importance du remaniement architectural peut aboutir au développement d'une hypertension portale plus ou moins franche surtout chez les enfants les plus âgés : ce tableau d'hypertension portale reste en fait assez rare dans la littérature :

— BODIAN cite un jeune malade dont on découvrit l'hépatomégalie au cours d'une intervention pour appendicite et qui installe plus tard une ascite ;

— WEBSTER et WILLIAMS trouvent une hépatomégalie associée à une grosse rate chez quatre enfants ; le premier avait une circulation veineuse collatérale sous-cutanée et une ascite ;

— CRAIG voit mourir un de ses malades dans un tableau d'œdème et d'ascite ;

— GIBSON mesure opératoirement la pression portale d'un jeune garçon de neuf ans, porteur d'une cirrhose hépatosplénomégaly, trouve un chiffre de 275 mm d'eau et réalise une splénectomie.

Cette hypertension portale peut se manifester par des accidents hémorragiques majeurs, parfois mortels :

— ainsi en est-il dans un cas rapporté par DI SANT AGNÈSE où le jeune malade avait 6 ans. A la suite de quoi cet auteur réalise dans quatre cas de cirrhose hépatosplénomégaly avec pression portale supérieure à 35 cm d'eau, un shunt porto-cave chirurgical ;

— de même, MAY voit un de ses malades mourir de rupture de varices œsophagiennes ;

— et dans notre observation, seule l'anastomose porto-cave réalisée en urgence sous sonde de Blakemore a permis d'enrayer l'évolution menaçante de l'hémorragie digestive.

A côté des manifestations parfois dramatiques de l'hypertension portale, la tolérance fonctionnelle de cette cirrhose sur le plan biologique apparaît tout à fait remarquable :

Certes, il existe des modifications des tests biologiques intéressant tant la cellule hépatique que la labilité plasmatique :

— test très sensible d'insuffisance hépatocellulaire, la cholinestérase sérique a été dosée par CRAIG dans 13 cas de fibrose kystique du pancréas, associée ou non à une cirrhose : 13 fois elle s'est trouvée abaissée ;

— le taux du cholestérol total subit une baisse démonstrative dans l'observation de ROBERTS, de LE TAN ;

— l'hyposérinémie est notée quelquefois (ROBERTS, CRAIG, WEBSTER) ;

— de même que l'hypoprothrombinémie (LE TAN, DI SANT AGNÈSE) ;

— enfin, les tests de floculation montrent une positivité assez fréquente.

Mais avant d'attribuer à la cirrhose (dont nous avons vu qu'elle épargne très souvent de larges îlots de parenchyme sain parfaitement fonctionnels) la paternité de ces perturbations, il faut considérer :

- que la B.S.P. est convenablement éliminée chaque fois que l'épreuve a été pratiquée (DI SANT AGNESE);
- que les différentes perturbations que nous avons signalées sont le plus souvent isolées, dissociées;
- que bien des facteurs peuvent interférer dans cette exploration fonctionnelle « hépatique » et, en tout premier lieu, l'insuffisance pancréatique externe, facteur de maldigestion des lipides et des protides, d'insuffisance d'absorption des vitamines liposolubles; de même, la fréquence et la chronicité des infections respiratoires peuvent justifier des modifications dans le rapport des fractions globuliniques du plasma. (DI SANT AGNESE étudie ainsi les tests de floculation dans 25 cas de fibrose kystique non compliqués de cirrhose, et remarque le parallélisme de leur positivité avec l'importance de l'infection pulmonaire.)

Cependant, il faut signaler une petite note rétionnelle possible : bilirubinémie discrètement augmentée, augmentation des phosphatases alcalines (ROBERTS, GIBSON).

Enfin, quant à l'âge de survenue de cette cirrhose, il ressort de toutes les observations publiées qu'il est plus élevé que celui des lésions précédentes. C'est ce qui transparaît de la pyramide des âges établie par CRAIG pour les décès par mucoviscidose : les cirrhoses multilobulaires se situent en majorité dans la quatrième tranche, au-delà de 3 ans; de même, les cas cités par ROBERTS (8 ans), WEBSTER et WILLIAMS (9 à 12 ans), DI SANT AGNESE (4 à 12 ans); le plus âgé est celui de PUGSLEY (17 ans), le plus jeune celui de LE TAN (10 mois 1/2), où les lésions sont à vrai dire plus discrètes aussi bien macroscopiquement qu'à l'histologie.

* *

Il nous faut maintenant faire une place à quelques-unes des manifestations hépto-biliaires de la mucoviscidose qui ne sont pas symptomatiques de l'une particulière des trois grandes formes histologiques ainsi isolées.

a) *D'abord, la possibilité de survenue d'un ictère* à l'une quelconque des phases de la maladie. Elle est rare, signalée seulement par :

— CRAIG, qui en observe 2 cas : l'un terminal, l'autre dû à une cholangite associée.

— REPESSE, qui signale 1 cas d'hépatite par bile épaisse en dehors de toute cirrhose.

— LEBACQ, qui observe la survenue d'un ictère d'allure rétionnelle chez deux adultes atteints de cirrhose et de mucoviscidose ; la seconde de ses observations paraît la plus typique histologiquement ; l'ictère a une biologie plutôt rétionnelle ; les voies biliaires sont libres ; l'auteur discute l'étiologie de cet ictère : tare mucoviscidosique ou hépatite de rencontre ?

— GATZIMOS, sur 14 observations de fibrose kystique du pancréas, trouve 4 cas d'ictère, dont 3 compliquent une cirrhose typique. L'histologie lui montre une obstruction des capillules biliaires intra-hépatiques par une substance mucoïde. La voie biliaire principale est constamment libre et bien individualisée, au contraire de la voie accessoire qui est deux fois atrésique.

Quant à l'observation de GIEGLER, elle est un peu particulière, puisqu'elle concerne un prématuré dont l'ictère est lié à l'hypoplasie des voies biliaires extra-hépatiques et des plus gros canaux intra-hépatiques.

b) L'atteinte des voies biliaires est en effet une éventualité assez fréquente :

- qu'elle soit isolée sous forme d'une vésicule atrésique, à paroi épaissie, dont la lumière considérablement réduite ne contient souvent que quelques centimètres cubes de mucus épais ; ANDERSEN retrouve 8 fois une telle modification sur 87 examens anatomiques, associée 4 fois à un cystique filiforme ;
- ou qu'elle s'associe aux lésions hépatiques : BODIAN voit 14 fois une vésicule atrésique, que ne draine plus un cystique filiforme. WEBSTER, CLAIREAUX, LE TAN, FARBER, ROBERTS signalent des faits comparables ;
- et nous avons vu les observations de GATZIMOS et celle de GIEGLER où la mucoviscidose est associée à une atrésie des voies biliaires extra et intra-hépatiques.

c) Enfin, une observation de LELONG met l'accent sur l'éventualité d'une stéatose hépatique massive au cours de la fibrose kystique du pancréas : il s'agit d'un nourrisson de six mois dont l'hépatomégalie véritablement monstrueuse subit une majoration rapide d'allure tumorale, et n'était constituée à l'autopsie que d'une stéatose massive et absolument pure. Le fait est également signalé par FARBER et constitue un stade majeur de cette infiltration grasseuse très fréquemment signalée.

Ainsi s'individualisent schématiquement trois grands tableaux histo-cliniques qui paraissent résumer l'histoire de la mucoviscidose hépatique. Les isoler revient à fixer un moment de leur évolution.

Car, à tout instant, on peut retrouver quelques grands faits qui leur appartiennent en propre.

1) *Si l'on considère l'aspect histologique*, on se doit d'insister sur certains caractères :

— La prolifération canalaire est constante à tous les stades, et nous avons vu qu'elle caractérise seule le premier tableau (emprunté à BODIAN, qui en fait une lésion quasi constante, ce qui ne manque pas de surprendre lorsqu'on considère le silence des autres auteurs sur cet aspect). Elle subit en tout cas une évolution constante et, prolifération pure au départ, on la retrouve bientôt associée à une dilatation passive des canaux qu'elle a engendrés. Il y a là succession et juxtaposition de deux phénomènes : l'un actif, qui aboutit à une surproduction de canaux parfaitement conformés ; l'autre, apparemment passif, qui voit ces néo-canaux se dilater, aplatisant leur épithélium pour former de véritables ectasies à paroi amincie. Quant aux canaux intéressés, ils semblent appartenir avant tout à la classe des ductules péri-lobulaires.

— Les concrétions : elles possèdent le double privilège d'être apparemment spécifiques de l'affection et de ne se retrouver qu'inconstamment sur les coupes. Nous avons vu qu'elles occupent aussi bien la lumière des canaux interlobulaires non dilatés de l'espace porte que les cavités ectasiques des ductules néoformés. Quant à leur nature chimique exacte, de nombreuses inconnues subsistent ; une approche de sa solution doit être cherchée dans les différentes études histochimiques qui en ont été faites.

— La distribution des lésions : nous avons dit qu'elles affectaient essentiellement les petites ramifications de l'arbre biliaire ; de là vient sans doute leur répartition à la fois diffuse et partielle dans le foie. Des foyers disséminés primitifs, souvent localisés à la région sous-capsulaire (et plus précisément près des gros troncs veineux sus-hépatiques pour LE TAN), mais également retrouvés en plein parenchyme à distance des gros canaux biliaires (BODIAN), vont confluer en des massifs pathologiques plus importants, mais toujours irrégulièrement distribués : de là, formation de cette cirrhose bien particulière, multilobulaire, qui respecte encore de nombreux îlots parenchymateux sains.

Ces trois caractères majeurs, constamment présents au cours de l'évolution, confèrent manifestement aux lésions hépatiques de la mucoviscidose une individualité histologique formelle.

2) *Par contre, à l'échelle macroscopique*, il faut attendre les derniers stades évolutifs pour voir s'isoler de lui-même le foie de la mucoviscidose parmi les autres cirrhoses : l'apparition d'une lobu-

lation évoquant le foie ficelé est alors très caractéristique. Elle n'est que l'aboutissant de cette rétraction fibreuse capsulaire et sous-capsulaire qui strie déjà la surface du foie de traînées grisâtres plus ou moins déprimées lors du stade précédent de fibrose biliaire focale.

3) *Enfin, le tableau clinique* se caractérise moins par les signes en rapport avec l'altération hépatique (encore qu'un tableau de cirrhose hépatomégalique, associé ou non à des troubles d'hypertension portale, puisse surprendre par la conservation paradoxale d'une fonction hépatique satisfaisante) que par la coexistence des multiples critères qui permettent le diagnostic de mucoviscidose.

Nous empruntons, au remarquable travail de REPESSE, les manifestations les plus fréquentes et les plus spécifiques de cette maladie :

a) *Digestives*, elles peuvent apparaître dès la naissance sous forme d'un iléus obstructif dû au méconium, dont les propriétés particulières empêchent la migration normale, ou plus tard extérioriser par une diarrhée particulièrement riche en graisses, l'insuffisance pancréatique externe. Mais parfois, ce sont des vomissements isolés, des crises de sub-occlusion, une distension abdominale avec ou sans hernie ombilicale.

b) *Respiratoires*, elles sont bien connues et prennent le masque d'une infection chronique des voies aériennes supérieures : toux, dyspnée, expectoration, traduisent les modifications anatomiques broncho-alvéolaires que peuvent objectiver radio thoracique simple et radio lipiodol. L'aboutissant en est sévère, par insuffisance respiratoire majeure ou décompensation cardiaque droite. Parfois, surviennent des accidents atelectasiques ou même une asphyxie aiguë accidentelle chez le nourrisson.

L'origine des signes respiratoires paraît être la composition particulière des sécrétions bronchiques qui les rend difficiles à évacuer. La pathologie obstructive domine et favorise l'infection chronique qui, ayant gagné tout l'arbre respiratoire, engendre d'énormes dégâts anatomiques.

c) *Générales* : elles sont la conséquence des précédentes ; hypotrophie par dénutrition, fièvre, rachitisme, hypovitaminoses, anémie dominant par leur fréquence.

I. — DIAGNOSTIC

C'est donc sur des critères anatomo-pathologiques, puisque la cirrhose possède son individualité propre, et sur les stigmates de la mucoviscidose que reposera le diagnostic.

a) En effet, sur le plan clinique, on pourra seulement parvenir à une suspicion devant un tableau associant à des manifestations digestives et respiratoires évocatrices une hépatomégalie avec ou sans hypertension portale.

b) La biologie hépatique, si elle est trop normale, donnera un argument de plus.

c) La mucoviscidose sera affirmée par :

— la mise en évidence de l'insuffisance pancréatique externe, tant par la recherche de la stéatorrhée que par l'étude du liquide de tubage pancréatique (en l'absence de varices œsophagiennes). On peut également vérifier dans les selles la stéatorrhée et la digestion de la gélatine, ou recourir aux épreuves d'iodurie provoquée, d'hyperaminoacidémie provoquée ;

— le test à la sueur, qui consiste à reconnaître l'anomalie de concentration chlorurée sodique de celle-ci : pour avoir une valeur formelle, le test doit donner des chiffres supérieurs à 120 mEq, mais entre 60 et 120, la présomption est déjà très grande.

d) On n'omettra en aucun cas l'enquête génétique qui pourrait montrer l'aspect récessif autosomique du mode de transmission de la maladie.

e) Quant à l'atteinte hépatique, son origine n'en sera guère affirmée que sur les données de l'examen histologique d'un fragment biopsié montrant les divers aspects déjà envisagés. Insistons néanmoins sur les causes d'erreur que sont le caractère focal des lésions, qui peuvent donc être ignorées par le prélèvement et la difficulté qu'il y a parfois à retrouver les concrétions.

II. — HISTORIQUE

Parmi les premières descriptions de lésions hépatiques survenant au cours de la fibrose kystique du pancréas, il faut citer les publications de SIWE (1932), HUET (1934), GARSCHÉ (1936).

Dorothy ANDERSEN publie le premier travail d'ensemble sur la question en 1938, regroupant 49 observations, détaillant les lésions histologiques. Elle retrouve 4 cas de cirrhose dont 1 personnel, et tente une première approche pathogénique.

FARBER (1944), étudiant 87 cas de mucoviscidose, retrouve « un petit nombre » de lésions hépatiques et en apporte une description.

PUGSLEY et SPENCE, en 1949, rapportent une observation de cirrhose et pensent qu'elle fait suite à une stéatose prolongée. LELONG signale, en 1950, la survenue d'hépatostéatose massive dans l'évolution d'une mucoviscidose.

En 1952, BODIAN publie son remarquable mémoire sur la mucoviscidose et fonde sur 62 examens anatomiques sa description des modifications hépatiques. Il décrit l'hyperplasie ductulaire simple (13 cas), et la fibrose biliaire focale (25 cas). Il étudie sur des coupes sériées le devenir des petits canaux biliaires ; il émet l'hypothèse de l'obstruction biliaire causale.

En 1953, WEBSTER et WILLIAMS, parmi leurs 5 observations, trouvent des signes d'hypertension portale ; et ils évoquent la nature post-stéatosique possible de ces cirrhoses.

GATZIMOS publie, en 1955, 4 cas où l'ictère est constamment présent.

Puis, DI SANT AGNESE fait une mise au point remarquable (1956) et parle de cirrhoses biliaires multilobulaires avec concrétions. Dans 7 cas, il trouve des signes d'hypertension portale.

Il faut citer aussi les travaux de CRAIG (revue des cirrhoses infantiles), de CLAIREAUX, de GIBSON, de CRAIG et HADDAD (sur 198 cas de mucoviscidose), GIEGLER (malformation des voies biliaires intra-hépatiques), LE TAN, ROMANO, ROBERTS, LEBACQ, et aussi la très belle thèse de REPESSE.

III. — PATHOGENIE

A l'origine de cette cirrhose bien spéciale, les auteurs discutent plusieurs facteurs possibles. En fait, deux théories principales :

a) L'une invoque les déficiences nutritionnelles causées par l'insuffisance pancréatique externe et dont la manifestation première serait la stéatose (WEBSTER, WILLIAMS) :

- cette stéatose est, nous l'avons vu, très fréquente, parfois intense et souvent très précoce ;
- expérimentalement, on peut l'observer chez l'animal soit après diète protéique prolongée, soit après pancréatectomie, le facteur sécrétion endocrine du pancréas étant court-circuité par l'adjonction d'insuline, et le rôle hépato-protecteur des acides aminés (lécithine, choline) étant démontré par la prévention de la stéatose lorsqu'on les inclut au régime ;
- en clinique humaine, une telle stéatose s'observe aussi bien en cas de pancréatectomie justifiée par une affection grave du pancréas que lors des carences protéiques telles que l'aminocidurie d'origine rénale ou le kwashiorkor ;
- dans le cas de la mucoviscidose, la stéatose peut être attribuée soit au déficit pancréatique externe, intervenant par une diminu-

tion de l'absorption protéique (à quoi l'on oppose le taux habituellement satisfaisant des protides et principalement de la sérine), soit à l'évolution chronique d'une infection pulmonaire (bien que celle-ci soit relativement récente et que la stéatose puisse survenir dès la naissance); notons encore le rôle que l'on a voulu faire jouer à certains antibiotiques du groupe des cyclines, qui pourraient induire une stéatose hépatique, mais que l'on doit innocenter puisqu'ils sont d'emploi relativement récent, alors que les lésions étaient déjà décrites avant leur apparition ;

- le passage de la stéatose à la cirrhose est connu : on l'observe aussi bien expérimentalement chez l'animal que chez l'homme dans les conditions évoquées ci-dessus ;
- mais, outre que pour voir apparaître une cirrhose il faut poursuivre longtemps un régime carencé, ce qui explique mal les cas de fibrose précocement observés dans la mucoviscidose, on peut objecter essentiellement à cette théorie qu'elle ne rend nullement compte des caractéristiques propres à la cirrhose qui nous occupe : prolifération ductulaire, fibrose focale, concrétions n'appartiennent pas au tableau histologique de la cirrhose post-stéatosique.

b) L'autre théorie rallie la quasi-totalité des auteurs, elle invoque un mécanisme proche de celui des cirrhoses biliaires ; les canaux de petit diamètre seraient obstrués par une bile modifiée dans ses constituants, épaissie et visqueuse, précipitant pour former les concrétions observées. On assisterait alors, dans les territoires intéressés, à la prolifération de néo-canaux destinés à assurer le drainage de la bile vers les espaces porte voisins, ce qui explique du même coup la rareté de l'ictère. La localisation périphérique sur l'arbre biliaire des points d'obstruction rendrait compte du caractère disséminé et focal des lésions. Quant à la fibrose, elle naîtrait secondairement, engendrée par la prolifération canaliculaire qu'elle soutient, ou par les modifications atrophiques des ductules obstrués. Enfin, des phénomènes de cholangite et péri-cholangite localisées pourraient également être en cause.

Cette hypothèse, qui a le mérite d'expliquer les différents stades histologiques observés, fait donc appel à un mécanisme déjà invoqué dans le déterminisme des lésions pancréatiques. Les modifications sécrétoires affecteraient également la glande hépatique. Il est intéressant de comparer la nature de la substance concrétée qui occupe les canaux biliaires avec celle que l'on retrouve dans les autres organes. L'histochimie offre une telle possibilité. Voyons les renseignements qu'elle donne aux différents auteurs qui ont tenté cette étude.

IV. — HISTOCHIMIE

DI SANT AGNESE trouve aux concrétions des différents organes des propriétés semblables. Elles ne prennent pas le test de Feulgen pour l'acide nucléique, ni le P.A.S., ne donnent pas le phénomène de la métachromasie et montrent une même courbe de pH au test d'extinction au bleu de méthylène.

Pour ROBERTS, les concrétions trouvées dans le foie ne prennent ni le P.A.S., ni le diastase P.A.S., le mucicarmin, le rinehart, l'oil red O, contrairement à la substance éosinophile qui, dans les canaux pancréatiques, les glandes de Brunner et la vésicule, prennent ces différents colorants très fortement.

CRAIG trouve, dans les canaux biliaires, une substance mucicarminophile donnant une réaction positive à l'acide periodic-leuco-fuchsine de Mac Manus.

GATZIMOS trouve également cette substance mucicarminophile.

D'autres auteurs étendent les investigations histochimiques à tous les tissus contenant des glandes muqueuses :

LANDING (1956), en comparaison avec des témoins normaux :

a) Ne trouve aucune différence entre les deux groupes, tant avec la réaction au P.A.S. que par la technique de Schiff, et la métachromasie, étudiée directement.

b) Par contre, après oxydation par l'acide permanganate sulfurique, il note un chiffre plus positif chez les malades (ce qui pourrait indiquer une lésion plus vulnérable dans le mucus pathologique) :

- le bleu de toluidine, appliqué à des pH variables, lui permet d'obtenir une métachromasie plus intense aux pH élevés (ce qui serait dû à un fort pourcentage d'acides faibles dans la constitution de la mucine);
- le matériel résiste enfin à la digestion trypsique ;
- quant à la fraction protéique de ces muco-protéines, elle ne présente pas d'anomalie, au moins en ce qui concerne les groupements sulfhydriques et di-sulfure.

WAGNER et BARBERO (1960) confirment en grande partie et étendent les conclusions de LANDING : ils étudient divers organes (poumon, estomac, glandes de Brunner, iléon, côlon, pancréas, conduits biliaires) provenant de témoins et de malades atteints de mucoviscidose :

- ils ne mettent en évidence aucune différence dans ces tissus res-

pectifs avec : le bleu Alcyan, le fer colloïdal, le bleu de toluidine, le schiff (qui n'est positif qu'après oxydation aussi bien chez les témoins que chez les malades); la technique de LARSEN (à pH 2,9) leur permet d'obtenir avec le bleu de toluidine une métachromasie plus intense chez les malades ;

- les techniques pour les protéines basiques (chromotrope 2 R) objectivent leur présence plus importante dans les sécrétions de la mucoviscidose. Il en est de même pour les groupes aminés, dans le poumon, le pancréas et les canaux biliaires ;
- les sécrétions trouvées dans les bronches, les acini pancréatiques et les canaux biliaires résistent, dans la mucoviscidose, considérablement à l'activité tryptique et peptique ;
- les graisses neutres et phospholipides paraissent plus abondantes dans la fibrose kystique.

Et ils concluent, comme LANDING, aux difficultés qui s'attachent à l'étude des protéines liées aux mucopolysaccharides.

BERTOLETTI reprend ces recherches :

a) *Mucoprotéines* :

- le P.A.S. leur paraît beaucoup plus intense que pour le témoin ;
- la résistance à la digestion peptique, tryptique et à la hyaluronidase est très grande (à 19 minutes, aucune digestion) ;
- avec le bleu alcyan, ils obtiennent de fortes différences quantitativement par rapport au témoin ;
- le bleu de toluidine objective une métachromasie identique pour malades et témoins, même à pH 2,9.

b) *Protéines* :

- les groupements di-sulfures et sulfhydriles ne sont pas augmentés ;
- la coloration au diazonium, qui met en évidence tyrosine, histidine et tryptophane, montre l'augmentation de ces substances chez les malades.

Il conclut que le mucus excrété s'avère une muco ou glucoprotéine très fortement P.A.S. positive ; les techniques pour les mucopolysaccharides la montrent différente qualitativement par rapport aux contrôles.

Ainsi, les lésions hépatiques ne seraient-elles pas la conséquence de l'insuffisance pancréatique, mais bien sous la dépendance directe du trouble fondamental de la maladie : la sécrétion d'une substance anormale, de nature muco ou glucoprotéique et dont la composition exacte reste à établir.

Conclusion :

Avant de clore ce chapitre, il importe de discuter certains points particuliers de notre observation : si l'histoire clinique et le contexte biologique entraînaient la conviction d'une mucoviscidose typique, caractérisée par les critères les plus habituels et les plus formels, si l'aspect même de la cirrhose correspond parfaitement à tout ce qu'ont décrit les autres auteurs à propos du foie dans la fibrose kystique du pancréas, il n'est pas niable que les données de l'histo-chimie et de l'électronique viennent jeter un certain trouble dans cet ensemble par ailleurs parfaitement cohérent ; et que l'on peut regretter de ne pas posséder le critère formel que serait un fragment de pancréas. L'histo-chimie nous apporte en effet la notion, qui n'apparaissait par évidente en histologie classique, d'une surcharge glyco-génique massive, et accompagnée de déficits enzymatiques que l'on peut incriminer dans le déterminisme de cette glycogénose : activité nulle de la phosphorylase kinase, d'où il résulte une baisse considérable de la phosphorylase totale ; activité faible de la glucose-6-phosphatase.

Si l'on considère le premier de ces déficits comme primitif, c'est un trouble de la phosphorylation du glucose-1 phosphate en glucose-6 phosphate que l'on découvre. Si c'est au deuxième enzyme que l'on fait jouer un rôle majeur, c'est une glycogénose classique du type 1 que l'on découvre. Quoi qu'il en soit, la réalité de cette glycogénose ne peut être mise en doute. Et l'on reprend alors l'observation pour y rechercher les signes cliniques, les dosages humoraux, qui auraient pu faire soupçonner cette dysfonction métabolique : à vrai dire, l'enquête n'a guère été orientée dans cette voie ; et il manque nombre de dosages (uricémie, lactacidémie, pyruvicémie, aldolasémie) et toutes les épreuves explorant le métabolisme glucidique. Cependant, nous pouvons rassembler les éléments cliniques et biologiques qui cadrent avec une glycogénose : telles les infections respiratoires récidivantes, l'existence de diarrhée, d'hépatomégalie, de distension abdominale, la négativité des tests hépatiques. Il n'est pas jusqu'à l'hémorragie digestive qui ne puisse être rangée dans cette liste.

Mais certains faits sont discordants : notamment la courbe d'hyperglycémie, un peu aplatie certes, mais partant de 0,80 g pour atteindre 1,25 g. L'absence d'acidose à une vingtaine de dosages, des chiffres de lipémie plutôt bas (3 g) ainsi que le cholestérol (0,80), des transaminases normales.

Il nous paraît donc difficile d'intégrer toutes les manifestations cliniques et biologiques dans le cadre d'une glycogénose : le déficit pancréatique, l'aspect de la cirrhose, le test à la sueur positif, n'appartiennent pas à la maladie de Von Gierke. Cependant, il est intéressant

de noter que dans les glycogénoses par déficit en phosphorylase, J.C. GABILAN notait quatre fois une discrète sclérose hépatique. Il faut aussi remarquer que notre observation comportait un trouble de la coagulation isolé, que l'on retrouve avec une grande fréquence, associé au seul allongement du temps de saignement, dans les glycogénoses, savoir la diminution importante du taux de consommation de prothrombine. Enfin, GABILAN dans une revue générale, signale l'observation de BERNHEIM-DREYFUS et JARDOT où une glycogénose se compliquait de sclérose hépatique, d'hémorragies digestives et de splénomégalie.

Nous pensons qu'il faut poser ce problème de la survenue possible de cirrhoses en complication d'une glycogénose hépatique ; encore que dans le cas particulier de notre observation, l'association de deux maladies dysmétaboliques génétiques apparaisse probable. Enfin l'hypothèse d'un trouble histochimique commun conduisant à la surcharge glycogénique du foie et à l'anomalie exocrine caractéristique de la mucoviscidose ne doit pas être formellement rejetée.

CHAPITRE II

OBSERVATION N° 1

L'histoire pathologique de l'enfant B..., d'origine algérienne, commence dès sa plus tendre enfance, puisqu'à l'âge de six ans surviennent de petits épisodes de ballonnement abdominal qu'accompagnent de petits trains fébriles.

En 1954, il a sept ans, débarque en France avec sa famille et commence à extérioriser, sous forme d'hématémèses modérées, des saignements digestifs qui se reproduisent de préférence l'hiver et à plusieurs reprises.

L'importance des hémorragies allant croissante, finit par inquiéter sa famille. Et en 1957, un gastro-entérologue examine l'enfant au décours d'une hématémèse :

- l'anémie est alors modérée, témoignant du caractère encore modeste de l'hémorragie : 3.700.000 G.R. ;
- la formule sanguine est remarquable par le pourcentage en éosinophiles : 13 % ;
- la vitesse de sédimentation est peu accélérée, en rapport avec le degré de l'anémie : 20-50 ;
- la sérologie est négative.

Mais surtout :

- le foie apparaît peu touché puisque la rétention de B.S.P. n'atteint pas 9 % à la quarante-cinquième minute, et que le taux de prothrombine est à 85 % ;
- l'hypertension portale est manifestement en cause : la baryte opacifie, au niveau du tiers inférieur de l'œsophage, d'énormes varices œsophagiennes.

Pourtant, à cette époque, on ne s'inquiète pas outre mesure de cet état anatomique et l'on se contente d'une amygdalectomie justifiée par la fréquence des épisodes rhino-pharyngés, ce qui ne va pas empêcher les hématémèses de se reproduire en octobre 1957, puis en décembre.

C'est alors qu'il est admis dans le Service du Professeur CAROLI.

A son arrivée, l'enfant paraît très pâle, ce que peut amplement expliquer le chiffre de son hématokrite : 9 %. L'examen découvre un abdomen très météorisé, sans évidence d'épanchement intra-péritonéal. La circulation veineuse superficielle est accentuée à la base du thorax et sur les flancs de l'abdomen. On ne perçoit pas le bord inférieur du foie dont l'aire de matité paraît normale. La rate, par contre, se palpe parfaitement en une splénomégalie lisse, régulière, non douloureuse et parfaitement mobile, qui descend dans l'abdomen à l'horizontale de l'ombilic.

Les adénopathies que l'on découvre dans l'aisselle gauche et la région sous-maxillaire ne présentent pas de caractère bien inquiétant.

Rien d'anormal ne sera noté au niveau des autres appareils, si l'on excepte une ectopie testiculaire gauche.

Les jours suivants sont donc employés à ranimer l'enfant et à parfaire le bilan :

Les premiers examens montrent :

a) Le degré d'hypersplénisme : 20.000 plaquettes/mm³ (mais 6.500 G.B. parmi lesquels 73 % de polynucléaires).

b) La réalité de l'atteinte hépatique :

— diminution des protides totaux à 59 g/l et de la fraction albumine à l'électrophorèse sur papier (44 %), tandis que les globulines sont surtout remarquables par la baisse du taux des bêta (10 %) et l'augmentation des gamma (31 %);

— baisse du cholestérol total : 0,93 g/l;

— diminution moins significative :

— de la prothrombine vraie : 80 %;

— et de la proconvertine : 67 %;

— rétention nette de la B.S.P. :

— 41 % à 15 mn;

— 19 % à 45 mn;

— ictère biologique certain à 34 mg de bilirubine/l (sa fraction indirecte : 12 mg);

— quant aux tests de labilité plasmatique, ils sont modérément positifs : thymol : 23 U.V.;

— céphaline-cholestérol : +;

— kunkel-phénol : 47 U.V.;

— Gros : 1,30 ml;

— Burstein : 40 U.V.

Cependant que l'hématocrite s'est normalisé et que la masse sanguine est parfaitement restaurée :

— volume sanguin total : 2, 4 l contre 1,7 au témoin;

— volume globulaire : 0,820 l contre 0,650 au témoin;

— volume plasmatique : 1,425 l contre 1,050 au témoin.

Urée, glycémie, ionogramme, Na urinaire : normaux.

Dans ces conditions, on pouvait entreprendre l'étude de l'hypertension portale :

— Les radiographies d'œsophage confirment les énormes varices œsophagiennes constatées deux ans plus tôt.

— La splénoportographie trans-pariétale enregistre une pression splénique de 25 cm d'eau, injecte la rate à partir de laquelle l'opacification de la veine splénique s'effectue par des branches d'origine mal dessinées, masquées par un énorme système anastomotique vers le système cave.

La veine splénique ne s'imprègne bien que secondairement et se continue par un tronc porte grêle dont les deux branches de division s'opacifient mal. L'hépatographie reste faible en raison de l'importance du shunt supérieur.

La laparoscopie permet de découvrir un foie hypertrophié, surtout au niveau du lobe droit dont la face inférieure s'orne de deux gros nodules, tandis que la face convexe n'est que très légèrement irrégulière.

L'hypertrophie reste plus modérée sur le lobe gauche qui présente un caractère plus franchement nodulaire : nodules d'assez grand diamètre mais peu saillants. La consistance en est ferme, la teinte claire, rose vif, congestive.

Le ligament rond est hypervascularisé avec de très nombreux vaisseaux fins. L'épiploon montre des veines assez grosses. La face inférieure du diaphragme ne montre pas de circulation collatérale. La ponction-biopsie est faite sous contrôle laparoscopique.

Enfin, avant de confier ce malade au chirurgien, on complète le bilan par :

— un splénoграмme : normal ;

— un myéloграмme : normal.

Le diagnostic de cirrhose macro-nodulaire idiopathique de l'enfant, l'importance de la splénomégalie et la récurrence des hémorragies rendaient en effet cette sanction souhaitable.

Le chirurgien (Docteur SERVELLE) intervient donc le 8 mars 1958 : « Thoracotomie gauche ; splénectomie d'une grosse rate ; ligature et section des varices œsophagiennes qui sont très volumineuses. »

Les suites opératoires seront troublées par l'apparition d'une fistule œsophago-sous-diaphragmatique mise en évidence par radiographies œsophagiennes, puis fistulographie (qui opacifie d'abord une poche sous-phrénique gauche, puis l'œsophage et l'estomac). Mais le traitement antibiotique local permet bientôt la fermeture de cette fistule. L'enfant sort en bon état. Revu en janvier dernier, il se portait parfaitement bien.

Il s'agit en fait de l'histoire, compliquée d'hémorragies digestives à répétition, d'une cirrhose juvénile dont la première manifestation se fait jour à six ans, qui conserve quelques années des fonctions hépatiques normales, tandis que le syndrome d'hypertension portale est déjà manifeste.

Plus tardivement, les tests biologiques se perturbent tandis que l'hypertension portale devient menaçante. L'histologie du foie vient confirmer que l'on se trouve en présence d'une fibroangioadénomatose.

• HISTOLOGIE :

Les aires de sclérose que l'on observe dans le parenchyme hépatique sont peu nombreuses et relativement limitées. Ces zones sont très strictement limitées sur le parenchyme comme des plans glissonniens et répondent en général à des zones portes. Au niveau de celles-ci, à côté des structures des veines et artères apparemment normales, on observe des canaux biliaires un peu hyperplasiques, un peu ectasiques : l'épithélium est cubo-cylindrique. Dans les lumières, on ne note pas d'amas biliaires, ni de trace de cellules inflammatoires.

Le conjonctif est d'ailleurs également à peu près indemne d'infiltration cellulaire inflammatoire. Il n'a pas été observé de figures atypiques de vascularisation. Le parenchyme est assez régulier, et pratiquement n'a subi aucune dislocation scléreuse. Il faut noter seulement dans quelques petits espaces portes quelques canaux biliaires légèrement ectasiques (Docteur ETEVE).

OBSERVATION N° 2

La jeune G... Frédérique arrive d'Algérie à la fin du mois de février 1959 pour un court séjour dans le Service du Professeur CAROLI.

La raison de ce voyage, c'est le Docteur PIÉTRI qui la fournit en portant un diagnostic de cirrhose.

L'histoire de cette enfant est donc bien courte : née sans encombre de parents bien portants, elle va présenter, à un an et demi, un épisode convulsif transitoire : c'est là l'occasion d'un examen médical approfondi qui découvre, sous un abdomen un peu gros :

- une hépatomégalie ;
- une splénomégalie.

Le médecin apprend également que les selles sont anormalement claires. Il n'y a alors aucun ictère clinique, mais les urines contiennent quelques pigments biliaires.

L'héмограмme est normal, les tests de floculation limites :

- Mac Lagan : 14 U.V. ;
- Hanger : sub-positif.

Six mois plus tard, les selles restent mastic, avec une stéatorrhée portant sur les acides gras et les graisses neutres, une mauvaise digestion des fibres musculaires et de l'amidon. Par contre, le stercobilinogène est présent. La cholestémie est alors à 16 mg/l, faite pour parties égales de bilirubine directe et indirecte.

La coagulation ne montre d'anomalie que dans l'allongement du temps de Quick, avec un taux de prothrombine à 52 %. Les tests de floculation sont négatifs, de même que la sérologie.

Une nouvelle étude de l'héмограмme le trouve normal, avec une résistance globulaire un peu augmentée (hémostolyse initiale : 3,2, totale à 2,2 g/l de ClNa). La valeur globulaire est un peu basse, l'électrophorèse de l'hémoglobine ne met en évidence que l'hémoglobine A normale.

Enfin la radiologie digestive n'objective guère que l'hépatosplénomégalie et une accélération du transit intestinal.

Trois mois plus tard, les examens sont repris (décembre 1957). Il existe là une anémie à 3.100.000 G.R., hypochrome, sans anomalie de la formule blanche. La résistance globulaire est normale, le test de falciformation négatif, l'électrophorèse de l'hémoglobine normale, et 1,2 % de l'hémoglobine seulement se révèle alcalino-résistante.

Une tentative de ponction-biopsie se heurte à un foie très dur et ne retire qu'un fragment de tissu scléreux.

Par la suite, l'enfant est soumise à deux courts traitements par le cortancyl, ne manifeste plus de tendance subictérique et son état général reste bon.

C'est donc en février 1959 qu'elle est examinée dans le Service du Professeur CAROLI et l'on note :

- le bon état apparent de l'enfant ;
- son développement satisfaisant : 16,200 kg à huit ans ;
- et l'évidence des signes abdominaux.

La circulation veineuse collatérale apparaît en effet importante, sus-ombilicale et thoracique antérieure, tant médiane que latérale.

Le foie se laisse palper 3 cm sous le rebord costal droit, et son lobe gauche comble entièrement l'épigastre à 10 cm sous l'appendice xyphoïde. Il mesure au total 12 cm au niveau de son lobe droit, 14 cm sur la ligne médiane ; le bord inférieur en est tranchant, la surface dure, mais sa pression reste indolore.

La rate déborde très nettement les fausses côtes et atteint l'horizontal de l'ombilic sans gagner la ligne médiane.

Par contre, la percussion ne laisse soupçonner nulle trace d'ascite.

Pourtant, la bilirubinémie est encore à 20 mg/l.

Les tests de floculation sont certes négatifs :

- thymol : 8 U.V. ;
- céphaline-cholestérol : 0 ;
- kunkel : 28 U.V. ;
- Gros : 2 cm³ ;
- Burstein : 43 U.V.

Mais l'épuration de la B.S.P. donne les chiffres de :

- 27,5 % à 35 mn ;
- 19 % à 45 mn ;
- 19 % à 75 mn ;

avec des coefficients :

- P_1 : 0,03287 ;
- P_2 : 0,00490 ;

donc un certain degré de rétention.

La radiologie n'objective aucune varice œsophagienne.

La laparoscopie permet de voir : « Une hépatomégalie considérable, affectant également les deux lobes. Surface pas tout à fait lisse, très légèrement gaufrée, de teinte rouge vif, congestive, surchargée d'une résille blanchâtre, de consistance assez ferme, presque dure. Il existe un lobe surnuméraire pyramidal qui affleure sous le sillon interlobaire, se dirigeant de gauche à droite. Vésicule saine, bleutée, de taille normale. Un seul vaisseau congestif dans le ligament rond, rate augmentée de volume, beaucoup moins comparativement que le foie, d'aspect normal. »

Le prélèvement biopsique a été fait sur le lobe gauche, sous contrôle laparoscopique. Son histologie montre : « Une cirrhose réalisant des bandes et des aires fibreuses assez larges, faites d'une fibrose hyaline peu cellulaire. La topographie de ces zones est péri-lobulaire et péri-portale. Elles ébauchent cependant des ponts péri-lobulaires. Dans ce tissu fibreux existent de très nombreuses figures de canaux biliaires et de néo-canaux qui sont souvent dilatés, presque en figures kystiques. Le parenchyme est en général peu altéré, les cytoplasmes sont très

clarifiés. Il n'y a pas d'infiltration cellulaire inflammatoire. On n'observe pas d'anomalies notables dans l'organisation vasculaire.» (Docteur ETÈVE.)

Enfin l'enquête génétique complétée par l'examen des parents et de leurs tests biologiques hépatiques, ne montre aucun support familial à cette cirrhose juvénile.

En résumé, il s'agit donc d'une cirrhose hypertrophique hépatosplénomégaly, découverte à l'examen d'un enfant d'un an et demi. A trois ans et demi, l'enfant présente des signes d'hypertension portale et la seule anomalie biologique est une rétention de la B.S.P. L'histologie, en montrant l'ectasie caractéristique des canaux biliaires et leur prolifération au milieu d'un tissu de sclérose organisée, dense, périlobulaire et portale, peu cellulaire, sans altération parenchymateuse, permet le diagnostic de fibroangioadénomatose.

OBSERVATION N° 3

Le jeune Lap..., né le 21 janvier 1944 dans des conditions normales, enfant unique de parents parfaitement bien portants, vit ses treize premières années sans autre alerte que des maladies infantiles bénignes *a priori* : varicelle, oreillons, coqueluche.

Il a treize ans lorsque pour la première fois survient en pleine nuit, inopinément, au milieu de vives douleurs abdominales, une hémorragie digestive qu'il extériorise sous forme d'hématémèse unique, bientôt suivie d'un mélæna qui durera huit jours : de fait, le chiffre des hématies s'abaisse à 3.250.000, l'hémoglobine à 38 %, la valeur globulaire à 0,48.

A l'Hôpital de Périgueux où il est admis, on découvre alors une importante hépatosplénomégaly, sans autres signes d'hypertension portale, sans varices œsophagiennes, précise-t-on. Les anomalies grossières de la coagulation manquent puisque temps de saignement = 3 mn, temps de coagulation = 8 mn. Par contre, l'on peut déjà noter un degré majeur d'hypersplénisme (le nombre des plaquettes est de 80.000 et celui des leucocytes atteindra 1.400 par mm³). L'aspect de la moelle est riche, montrant une réaction érythropoïétique sans formes anormales. Enfin, l'électrophorèse des protides donne des pourcentages normaux. Le diagnostic reste alors en suspens et, durant les cinq années qui vont suivre, le jeune L... ne sera guère gêné que par quelques épisodes douloureux de l'hypochondre droit ; il signalera également avoir vu ses selles foncer deux ou trois fois, sans manifestation fonctionnelle d'anémie aiguë. Une albuminurie isolée est décelée de temps à autre.

C'est dans la nuit du 3 août 1962 que se répète l'accident hémorragique : mêmes douleurs abdominales que cinq ans auparavant, hématémèse suivie de mélæna qui vont nécessiter une transfusion (laquelle déclenche d'ailleurs une réaction d'intolérance, fièvre + polyarthralgies).

Deux semaines plus tard, il est à l'hôpital Saint-Antoine.

Ce gaillard de 1,78 m, pesant ordinairement 75 kg, accuse un amaigrissement de 10 kg et montre un teint pâle, un peu bistre.

L'examen va montrer essentiellement :

- l'importante augmentation de volume du foie dont le bord inférieur un peu tranchant descend à 15 cm sous l'appendice xyphoïde, hépatomégalie bilobaire de consistance ferme, et de la rate qui déborde de 16 cm les fausses côtes.

Contrastant avec cette hépatosplénomégalie considérable, on ne décèle ni circulation collatérale, ni épanchement péritonéal.

À côté de ces signes abdominaux, il faut noter l'aspect globuleux du thorax avec une saillie antérieure du sternum, et le souffle systolique médio-sternal à larges irradiations avec éclat du deuxième bruit que l'on perçoit à l'auscultation cardiaque.

Par contre, l'examen neurologique reste normal, les aires ganglionnaires ne sont le siège d'aucune adénopathie, la température est basale, la tension à 14-8, la cuti positive de longue date.

En bref, chez un jeune homme de dix-huit ans, hépatosplénomégalie connue dès l'âge de treize ans, témoin probable d'une hypertension portale s'étant manifestée à deux reprises par des hémorragies digestives, et posant le double problème de son étiologie et de la conduite thérapeutique à adopter.

Si l'on considère les examens biologiques, on peut distinguer :

a) Un syndrome hématologique fait :

- d'anémie à 2.600.000, hypochrome (H.G. : 40 % ; V.G. : 0,80 %) ;
- et d'hypersplénisme, le leucogramme donnant 720 leucocytes dont 41 polynucléaires, 16 éosinophiles, 2 basophiles, sans formes anormales, le nombre des plaquettes étant de 50.000 ;
- quant à la moelle prélevée par ponction sternale, elle est très active avec réaction érythroblastique notable, faite d'éléments jeunes, rajeunissement de toutes les lignées, appauvrissement relatif en poly ; elle contient de nombreux mégacaryocytes le plus souvent mûrs, sans plaquettes ; en bref, moelle d'hypersplénisme et de régénération post-hémorragique ;
- l'étude du volume sanguin montre l'augmentation considérable de la masse totale (5.400 contre 2.800), tandis que la réduction du volume globulaire absolu est moins importante que ne la laissent prévoir la numération et l'hématocrite (1.450 contre 1.750) ;
- quant aux tests immuno-hématologiques tendant à rechercher l'auto-agglutination des hématies à 37°, le test de Coombs direct, la présence de leuco et thrombo-agglutinines, et même d'agglutinines irrégulières, ils sont tous négatifs : seul doit être noté un faible titre d'agglutinines froides.

b) Un syndrome hépatique où dominent :

- la chute du cholestérol total à 0,95 g % et le taux des lipides à 3,20 g, l'abaissement plus modéré de la prothrombine à 65 %, les méthodes sélectives donnant pour chacune des fractions prothrombine vraie, proconvertine et proaccéléline, des chiffres respectifs de 65 %, 45 % et 50 %, avec une consommation de prothrombine réduite à 49 % au lieu de 70 %, et une diminution de la rétractilité du caillot ;

- l'affaiblissement du capital protéique du sérum à 63 g/l, l'électrophorèse montrant une baisse uniforme de toutes les fractions ;
- enfin la positivité du test de Gros à 0,95 ml.

Tandis que les autres tests de floculation sont peu touchés :

- thymol : 8 U.V. ;
- céphaline-cholestérol : ++ ;
- Burstein : 26 ;
- Kunkel : 38.

Par contre, demeurent normales ou peu perturbées :

a) Les pentes d'élimination :

- de la B.S.P. : $P_1 = 8,07$;
- et de l'indocyanine green : $P_1 = 14,9$.

b) La glycémie : 1,10 g.

c) La cholémie : 12 mg.

Quant aux fonctions rénales, elles apparaissent normales :

- urée : 0,40 ;
- Van Slyke : 1^{re} heure : 76 % d'épuration ; 2^e heure : 91 % ;
- pas d'albuminurie.

D'autres investigations vont montrer :

- que la pression veineuse au bras est normale : 7 cm d'eau ;
- qu'il n'existe pas d'anneau vert cornéen de Kaiser et Fleisher ;
- que la concentration chlorurée sodique de la sueur est normale.

Tandis que les tests biologiques confirmaient donc dans une certaine mesure l'hypersplénisme et la déchéance, tout au moins fonctionnelle, de la cellule hépatique, c'est aux examens radiologiques que l'on s'adresse pour déterminer la cause de l'hypertension portale que tout laisse prévoir, plus spécialement la splénoportographie (17 septembre 1962) va montrer : une veine splénique de calibre moyen, rapidement opacifiée à partir de ses deux branches d'origine, un tronc spléno-mésaraïque volumineux déversant son contenu non pas dans le tronc porte qui paraît atrésique, mais à contre courant dans une énorme coronaire stomacique à partir de laquelle s'opacifient des pelotons vasculaires nombreux et volumineux attestant l'existence de veines variqueuses au pôle supérieur de l'estomac. Le tronc porte est verticalisé et aminci, l'hépatographie se fait très faiblement. Par contre, il existe un discret reflux mésentérique supérieur et une énorme régurgitation dans la petite mésentérique dont tout le trajet se trouve visualisé.

Des autres examens radiologiques, retenons un estomac sur lequel se dessinent les empreintes des deux viscères hypertrophiés, l'absence de varices visibles au niveau du bas-œsophage, un cœur de volume peu augmenté, flanqué de grosses artères pulmonaires, des reins morphologiquement et fonctionnellement satisfaisants.

Tout ce bilan terminé, et alors que se discutait l'indication de la splénectomie et de l'anastomose porto-cave, survient une troisième hémorragie qui, persistant malgré sonde de Blakemore, hémostatiques et post-hypophyse, vient précipiter la décision :

Intervention le 22 septembre 1962 (Docteur HIVET) : « Après des hésitations sur la voie d'abord, on pratique une incision abdomino-thoracique droite avec résection de la neuvième côte. Le foie n'est pas hypertrophié, sa capsule est un peu épaissie, blanche par endroits ; sa coloration rouge violacé, sa consistance molle, en tout cas non cirrhotique.

« L'exploration de la cavité abdominale, rapide, ne montre pas d'anomalies majeures, sauf l'existence d'une rate très volumineuse. La vésicule paraît normale et, de principe, on pratiquera une cholécystostomie. Les difficultés commencent avec la dissection du pédicule hépatique, car il existe de nombreuses petites veines et des ganglions qui gênent l'approche de la veine porte, d'autant plus que la veine porte n'a que 6 mm de diamètre.

« Ligature de la veine porte à sa terminaison dans le hile et après résection d'une large pastille de veine cave, anastomose termino-latérale avec un surjet postérieur et des points séparés en avant. On a volontairement créé une incongruence entre l'orifice de la veine cave qui est à peu près le double, et le diamètre de la veine porte. Une fois la veine porte coupée, elle a été déclampée volontairement pendant un bref instant et l'on a constaté que le sang s'écoulait à pression très forte. Biopsie du foie. Un drain aspiratif sous-hépatique. Un drain thoracique au bocal. Paroi au ligalène. Intervention ayant duré deux heures. Perte de sang : 250 cm³. »

Les suites opératoires vont se trouver, après une première semaine sans histoire (notamment sans ascite, ictère ni hémorragie), troublées par un épisode septique suraigu, avec hyperthermie, frissons, vives douleurs abdominales. Une dyspnée apparaît, qui va se majorer dans les heures suivantes, tandis que s'installe une véritable contracture épigastrique. Malgré l'antibiothérapie à hautes doses, la réanimation, la réfrigération, le tableau s'aggrave rapidement et le malade meurt en quarante-huit heures.

• ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

L'examen macroscopique post mortem trouve :

a) A l'ouverture de l'abdomen :

- *Un peu d'ascite non hémorragique et ne paraissant pas purulente.*
- *Une rate énorme : 2,150 kg, ferme, presque dure, très adhérente, couverte de veines énormes qui sillonnent sa surface et toute la loge splénique, veines qui se drainent dans un tronc veineux médiastinal qui longe le bord gauche du cœur après en avoir contourné la pointe.*
- *Un foie énorme : 3,600 kg, ferme, presque dur, de surface lisse, de couleur un peu vineuse (comme s'il y avait eu un phénomène de stase veineuse surajoutée). L'hypertrophie l'atteint en masse, mais le lobe gauche conserve un bord presque tranchant.*
- *Des voies biliaires normales. De même que veine cave inférieure et veines sus-hépatiques dont la perméabilité et le calibre sont conservés.*

- Une anastomose porto-cave perméable de faible calibre (8 mm), tout comme celui de l'arbre spléno-portal qui n'est pas thrombosé.
- Un système artériel intact.
- Rien de notable au niveau du pancréas.
- Mais des surrénales hémorragiques, de gros reins (420 et 410 g) laissant apparaître à leur surface des kystes inégaux, sous tension.
- Enfin, un aspect de gastrite hypertrophique sur la muqueuse gastrique que sèment un petit piqueté purpurique et des phlyctènes hémorragiques au niveau de la grande courbure, et qui se continue par une muqueuse œsophagienne, saine, sans varices.

b) Dans le thorax :

- Les poumons sont remarquables par un discret œdème et un piqueté purpurique ; le cœur baigne dans un petit épanchement péricardique citrin ; son orifice tricuspide est élargi, pourvu de valves atrophiques et végétantes en un point.

Deux organes seront l'objet d'études particulièrement attentives :

- Le foie qui, à la coupe, crisse sous le couteau et montre d'énormes travées de sclérose : le Docteur JULIEN réalise l'injection du système porte avec radiographie des veines ainsi opacifiées qui apparaissent quelque peu hypoplasiques.
- Les reins dont, nous l'avons vu, la surface laisse déjà deviner des kystes de taille inégale, le plus gros atteignant 1,5 cm de diamètre.

• HISTOLOGIE :

a) Foie :

- Enorme remaniement topographique du parenchyme qui apparaît divisé en plages de taille irrégulière par de très larges bandes fibroscléreuses. Ces bandes sont le siège de nombreuses formations à la fois biliaires et vasculaires. On observe en effet de très nombreuses cavités bordées d'un épithélium biliaire, répondant à de petits canaux dont les lumières ne sont en général pas dilatées. Certaines de ces formations contiennent de grosses masses amorphes de pigments biliaires. Il existe aussi une grande quantité de formations vasculaires très dilatées : des veines avec des images d'endophlébite, des artères dont les parois sont parfois hyalinisées et surtout un état angiomateux constitué par des systèmes de cavités sanguines bordées d'un simple feuillet endothélial.
- Le parenchyme est très disloqué et très remanié : dans les lobules, la disposition des cellules en travées est grossièrement conservée.

Il faut signaler, à la jonction des plages parenchymateuses et des plages de sclérose, d'importantes dilatations capillaires contenant de gros amas biliaires. Dans l'ensemble, les coupes n'ont pas montré de grosse infiltration cellulaire témoignant d'un état inflammatoire.

TABLEAU V. — Histochimie hépatique
(cas *Lap...*)

Réactions	Parenchyme	Parenchyme périscléreux	Fibrose	Canaux et néocanaux
Glycogène	+++	++	-	±
Glycogène amylase alpha	+	±	-	±
Glycogène amylase bêta	-			
Glucose 6 phosphatase	±	-	-	+
Glucose 6 phospho D.H.	±	±	±	
Fructose 1-6-diphosphatase	±	-	-	+
3 phosphoglycéraldéhyde D.H.	+++	++	±	++
Lactico D.H.	++	++	±	-
Succino D.H.	±	±	±	-
Malico D.H.	+	+	±	-
ATPase 6,3	-	-	-	
ATPase 7,4	-	-	-	
ATPase 8,5	+	-		
ATPase 9,4	++	+		
Alanyl peptidase	+++	++	-	++
Leucyl peptidase	++	+	-	++
Phosphamidase	+	±	±	
Sulfatase	+	±		+
Bleu de Toluidine		±	++	
Bleu Alcyan		-	-	+
Glucuronidase	+	±	±	
Phosphatase alcaline	±	±	±	
Phosphatase acide	+++	++		+

b) Reins :

- Les coupes des reins montrent la présence d'un certain nombre de kystes urinaires situés surtout au niveau de la corticale et saillant sous la capsule. Le reste du parenchyme rénal ne paraît guère altéré.

• HISTOCHIMIE :

L'étude histochimique a été faite par Monsieur WEGMAN ; l'ensemble des réactions est transcrit dans le *Tableau V*. On peut en déduire :

- que le parenchyme conserve dans l'ensemble une activité normale ;
- que les réactions sont toutes diminuées légèrement, à peu près dans les mêmes proportions, au niveau du parenchyme voisinant avec les zones de sclérose ;
- quant aux canaux et néo-canaux, ils ne donnent de réaction nette qu'avec :
 - la G-6-phosphatase,
 - la F-1-6-diphosphatase,
 - la 3-P-G-A-DH,
 - les leucyl et alanyl peptidases,
 - la sulfatase,
 - le bleu alcyan.

Il faut noter la très forte activité ATPasique de la zone périnalaire.

Le fait le plus surprenant serait la négativité des trois enzymes de déshydrogénation, succino, lactico et malico DH : mais les fragments observés, après coloration pour ces trois enzymes, ne nous ont pas semblé comporter des structures biliaires utilisables.

Quoi qu'il en soit, l'activité enzymatique localisée, tant au niveau des canaux primitifs que des canaux néoformés, apparaît identique : preuve d'une unité structurale morphologique et fonctionnelle. Et elle représente l'essentiel de l'activité habituelle aux canaux biliaires de l'étage lobulaire.

OBSERVATION N° 4

L'enfant Lar... est né le 21 novembre 1943. Aucun antécédent notable chez les parents. Mais un de ses frères est mort de cirrhose à l'âge de six ans.

En juin 1953 (dix ans), il doit être admis à l'Hôpital d'Argenteuil pour :

- des signes d'allure rénale : céphalée, vomissements, œdèmes, oligurie ;
- l'azotémie est à 2,8 g, l'albuminurie à 6,40 g.

Mais à ce tableau se joignent :

- une hépatomégalie (3 travers de doigt);
- une splénomégalie plus discrète;
- une circulation veineuse collatérale abdominale et une ascite que l'on ponctionne.

Ces lésions ne s'expliquent pas par une insuffisance cardiaque bien qu'il existe un petit souffle systolique. La pression veineuse est à 12 cm d'eau.

D'ailleurs, la ponction-biopsie du foie montre :

- des travées hépatiques dont les éléments ont conservé une structure normale;
- un tissu fibreux dense, anormalement abondant; des bandes fibreuses dissolvant anormalement le parenchyme (on ne parle pas des canaux).

L'évolution favorable de cette première alerte laisse cependant subsister foie, rate et circulation veineuse collatérale. L'urée revient à des chiffres normaux, l'albunurie persiste, isolée.

En mai 1955, il est examiné pour la première fois dans le Service : les signes abdominaux persistent. La B.S.P. est retenue : 15 mn : 75 % ; 45 mn : 28 %. Dès cette date, il est traité par le cortancyl.

Un épisode infectieux intestinal est l'occasion d'un premier séjour dans le Service (décembre 1955). Il le quitte quelques jours pour revenir en pleine poussée ascitique. Lorsqu'il en ressort asséché, la rate déborde le rebord costal de 3 travers de doigt.

Il est de nouveau hospitalisé en mars, puis en juillet 1956 :

- pour un des épisodes de diarrhée fébrile qu'il présente souvent;
- puis pour une poussée de néphrite œdémateuse (l'azotémie étant à 0,70 g).

Puis à peu près stabilisé, il subit quelques alertes œdémateuses, ascitiques.

En janvier 1958, une laparoscopie montre : « Le volume du foie paraît sensiblement normal, en ce sens que le bord antérieur est au niveau de l'insertion du ligament rond. Il est nodulaire, à nodules de taille très variable, allant de celle d'une pomme de terre à droite, à celle d'une cerise à gauche. Ces nodules ont un relief très important et sont serrés les uns contre les autres : il existe cependant des zones d'atrophie importante qui constituent des criques entre les nodules.

« Le lobe gauche a conservé sa forme normale, mais le lobe droit est devenu globuleux.

« La teinte de ce foie est légèrement sombre comparativement à celle des cirrhoses habituelles : rose mauve. Il n'y a pas de circulation veineuse collatérale dans le ligament rond. La rate est grosse, de teinte normale. »

- La radiologie de l'œsophage atteste l'existence de varices au tiers inférieur.

— La splénoportographie est faite en février 1958 : elle montre une énorme dérivation du sang portal qui est presque totalement aspiré vers un shunt portocave supérieur œso-gastrique colossal. Et l'urographie intra-veineuse n'objective que des reins petits, aux cavités pyélo-calicielles très faiblement opacifiées par le produit de contraste. Les contours en sont parfaitement réguliers.

De nouveaux épisodes se succèdent : ascite, anémie.

En mars 1961, une hyperazotémie survient brutalement (1,80 g) et régresse sous traitement. Un bilan hormonal était en cours lors de cet incident ; il montrait :

- fixation d'iode 131 : 30 % à 24 heures ;
- métabolisme de base : — 11 % ;
- F.S.H. : élimination inférieure à 5 U-souris ;
- 17-céto. : 1,4 mg/24 h et après A.C.T.H. : 3,2-1,80 ;
- 17-O.H. : 1,5 mg/24 h et après A.C.T.H. : 3,7-5,25 ;
- hyperglycémie provoquée normale ;
- phosphorémie : 36 mg/l ; calcémie : 84 mg/l.

Puis ce sera une nouvelle poussée ascitique compliquée d'hyperazotémie et accompagnée d'anémie (août 1961).

L'enfant ne quittera le Service que pour y revenir trois jours plus tard, comateux, en pleine hémorragie digestive, en plein coma hyperammonémique : 500 gammas/100 cm³.

Cette alerte passée, l'enfant revient à son état antérieur.

Mais apparaît une infection du liquide d'ascite ; l'enfant est réhospitalisé une fois de plus, fait une nouvelle hémorragie digestive et meurt le 13 novembre 1961.

Du point de vue biologique, tout au long de l'évolution :

- Le cholestérol est resté normal.
- Les tests de floculation se sont progressivement aggravés (en novembre 1960 : thymol : 68 U.V. Céphaline-cholestérol : ++. Burstein : 80 U.V. Kunkel : 150 U.V. Gros : 1,05. L'électrophorèse s'est détériorée de même. En novembre 1960 : 77 g de protides ; 29 % d'albumine ; 45,5 % de gamma-globulines. La prothrombinémie s'est abaissée vers 50 %. Et la B.S.P. était finalement retenue pour 52 % à la cinquantième minute.
- Le chiffre des plaquettes s'est maintenu aux alentours de 100.000. Celui des leucocytes a subi des fluctuations, passant de chiffres bas correspondant à l'hypersplénisme à des poussées d'hyperleucocytose coïncidant avec les infections.
Enfin, s'il n'y a eu à aucun moment d'hématurie, de leucocyturie pathologique, ni de corps biréfringents dans les urines, la concentration uréique urinaire s'est progressivement abaissée. Notons : la chromatographie des acides aminés urinaires sensiblement normale, le sweat test négatif.

• EXAMEN ANATOMIQUE :

— *Abdomen* : grande quantité d'ascite louche ; présence également d'une quantité importante de pus jaune clair, bien lié, filant, collecté dans le petit bassin et provenant manifestement d'une collection suppurée sus-hépatique.

— *Foie* : de couleur noirâtre, pesant 1.850 g, à gros nodules irréguliers, couvert par places d'une épaisse couche de capsulite.

— *Sang* : dans l'estomac, varices œsophagiennes avec point de rupture au niveau du cardia.

— *Intestin et mésentère* : aspect noirâtre et nécrotique. Pancréas normal.

— *Reins* : atrophiques, dont l'un contient deux kystes. Surrénales nécrotiques.

— *Rate* : volumineuse, pesant 670 g, couverte de capsulite.

— *Cœur* : normal.

— *Cerveau* : d'aspect normal.

— *Poumons* : la surface est parsemée de taches blanchâtres, de consistance molle.

• HISTOLOGIE :

a) *Le foie* : la structure histologique du foie est le siège d'un remaniement fibro-cirrhotique très intense et très remarquable. La production scléreuse est associée à une hyperplasie très importante des fines branches de l'arbre biliaire, qui réalise une série de cavités, de taille inégale, parfois grandes, kystiques, dans lesquelles l'épithélium forme des éperons. Ces cavités sont le siège de dépôts biliaires concrétés. L'épithélium de bordure est le plus souvent cubique, mais en de nombreuses formations il est haut, cylindrique. On ne note pas, dans les cavités biliaires ni dans le conjonctif de soutien de ces formations, d'infiltrat cellulaire. Il n'a pas été observé de mitose dans l'épithélium dont les noyaux ne comportent pas de monstruosité. La sclérose est disposée en bandes peu épaisses, faites d'une substance finement brillante, mais parfois hyaline. Elle dessine des anneaux très strictement disposés autour des lobules, auxquels elle forme comme une véritable capsule. Ces plans fibreux sont en général dépourvus de néo-canaux, sauf dans les régions où ils participent à la constitution des espaces portes.

A l'intérieur de ces formations scléreuses, le lobule a gardé dans l'ensemble sa topographie trabéculaire régulière, et le mésenchyme n'est pas hyperplasié. Au niveau de la jonction entre les travées et la sclérose, on observe un grand nombre de petites dilatations biliaires qui apparaissent comme produites par des ectasies de la zone qui correspond au canal de Hering, et à ce niveau les cavités sont bourrées d'un coagulum biliaire en général très volumineux. Dans certaines zones « cholangiomateuses » de la cirrhose, qui en général ont une topographie porte, on observe l'association d'un état angioma-teux très intense formé par des cavités bourrées d'hématies limitées par un simple endothélium vasculaire.

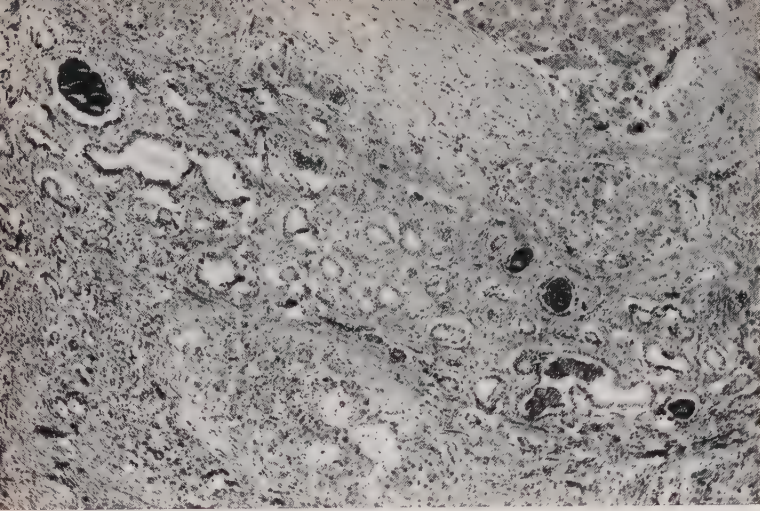


FIG. 5 : *Cas Lar...* Prolifération ectasie des cholangiotes au sein d'un tissu conjonctivo-fibreux
(Grossi 100)

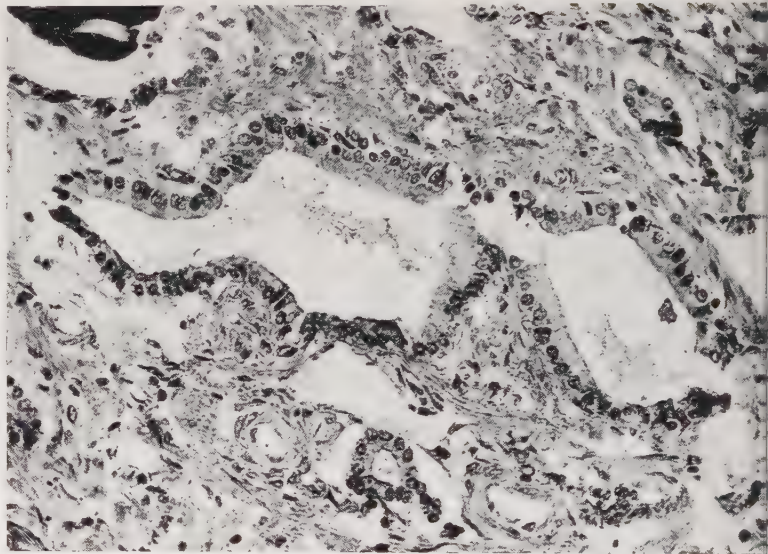


FIG. 6 : *Cas Lar...* Détail de la figure 5. Noter le caractère cylindrique de l'épithélium, la rareté des éléments cellulaires dans le stroma d'enveloppe.
(Grossi 450)

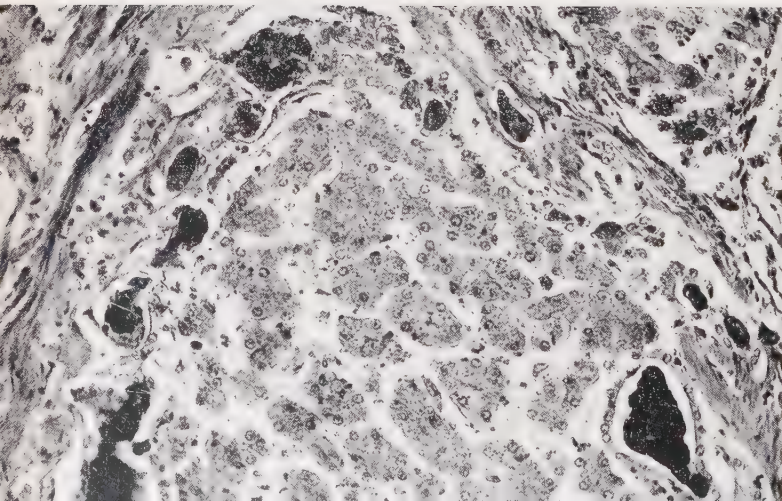


FIG. 7 : *Cas Lar...* Autre plage de fibrocholeangiomatose : les cholangiectasies renferment des flaques biliaires.
(Grossi 500)

b) *Le rein* : les coupes effectuées sur le rein montrent, dans la corticale surtout, d'importantes lésions : celles-ci laissent en général peu atteintes les structures des flocculus glomérulaires. Il s'agit essentiellement d'une dilatation ectasique presque kystique du tube urinaire, et qui donne à la corticale l'image histologique typique de la néphro-spongiose.

Il existe, de plus, un certain nombre de kystes urinaires corticaux, saillant sous la capsule, beaucoup plus volumineux, mesurant de 2 à 20 mm de diamètre. La trame de soutien conjonctif est le siège d'une importante hyperplasie fibreuse qui ne comporte guère d'infiltration inflammatoire, mais est par contre très strictement vasculaire.

Au total : dès l'âge de neuf ans, étaient reconnus chez cet enfant un tableau de cirrhose avec hypertension portale et une néphrite azotémique. Ces lésions ont évolué pendant plus de huit ans et l'on pourrait être surpris de la longue tolérance fonctionnelle hépatique, contrastant avec la sévérité de l'hypertension portale. C'est finalement cette dernière concurremment avec l'insuffisance rénale, qui a conditionné le pronostic. Outre les lésions histologiques évocatrices de fibrocholangiomatose avancée, il faut noter la cirrhose juvénile dont est décédé le frère du jeune malade.

LA FIBROCHOLANGIOMATOSE HEPATIQUE

Lorsque, devant une hépatomégalie accompagnée d'hypertension portale, l'histologie hépatique apporte la notion :

- d'une fibrose portale et péri-lobulaire importante préservant l'architecture lobulaire du foie ;
- accompagnée d'une prolifération quasi angiomateuse de petits canaux biliaires bien souvent ectasiques ;
- le tout contrastant avec un parenchyme hépatique indemne de toute anomalie ;

le diagnostic s'oriente vers un syndrome récemment individualisé et dénommé fibrose kystique du foie par les Anglo-Saxons, fibroadénomatose biliaire par les Italiens à la suite de ROSSO, et fibroadénomatose biliaire, ainsi que l'a suggéré DE FERRON, en France.

Examinons donc l'aspect histo-anatomique si propre à ce syndrome, avant d'envisager son étude clinique, biologique et radiologique, puis son évolution.

I. — HISTO-ANATOMIE

A) Histologie

L'étude histologique permet donc d'individualiser cette forme de cirrhose sur quelques caractères bien particuliers :

- intensité et topographie de la sclérose ;
- prolifération de canalicules parfois ectasiques ;
- intégrité longtemps respectée des hépatocytes.

• LA SCLÉROSE :

Il s'agit d'une fibrose adulte peu cellulaire, formée d'un dense réseau collagène comportant peu de fibrocytes nucléés. (Ce caractère mature de la sclérose, rapporté par la majorité des auteurs, est

également admis par KERR qui signale néanmoins, dans un cas, son caractère très cellulaire, qu'il attribue au jeune âge du sujet : un an et demi.)

Cette sclérose, à point de départ portal et sous-glissonien (SACREZ), épaissit considérablement les espaces de Kiernan et diffuse dans les espaces interlobulaires sous forme de bandes d'épaisseur considérable : 100 à 700 μ en moyenne, jusqu'à 1 mm (KERR), 2 à 3 mm (MOZZICONACCI), qui tendent à relier les différents espaces portes.

Elle prend une topographie annulaire, enserrant des lobules isolés ou des groupes entiers de lobules ; le caractère inégalement massif de la sclérose conduit à une lobulation irrégulière du parenchyme, certains nodules ne comptant guère que quelques cellules hépatiques, d'autres conservant une certaine importance (MOZZICONACCI, AUBERTIN, LANTERNIER, GRUMBACH, SACREZ).

En fait, cette pseudo-lobulation n'intervient que dans les formes sévères de la maladie : KERR, dans certains cas, SWEETNAM, PARKER décrivent au contraire une conservation parfaite de la lobulation normale. SARROUY ne trouve pas de dispositif annulaire complet. Enfin, GRUMBACH observe une mince bande scléreuse centro-lobulaire certain parfois la veine sus-hépatique.

Donc, sclérose adulte peu cellulaire, à point de départ portal formant de larges travées plus ou moins anastomosées entre elles et pouvant isoler quelques lobules ou groupes de lobules.

• LA PROLIFÉRATION CANALICULAIRE :

Elle est constante et son intensité la rend tout à fait remarquable, comparable à une véritable adénomatose biliaire.

Il s'agit de canalicules, revêtus d'un épithélium biliaire typique, cubique ou cylindrique, unistratifié.

Ces canaux en prolifération siègent typiquement dans les bandes fibreuses et les espaces portes, parfois à leur lisière (KERR).

Mais certains auteurs signalent leur présence parfaitement authentifiée dans la région centro-lobulaire, en plein parenchyme hépatique (SARROUY ; KERR, 3 fois ; SACREZ).

Leur calibre présente de grandes variations suivant les descriptions et l'on doit distinguer :

- les canaux non dilatés, dont la prolifération porte donc uniquement sur le nombre ; c'est le cas dans les observations de SWEETNAM, PARKER, MOZZICONACCI et probablement de LANTERNIER ;
- les canaux ectasiques, qui sont presque la règle, atteignant des calibres de 150 μ ou même plus (600 μ), gardant parfois leur forme ovale ou arrondie, mais affectant plus souvent une mor-

phologie tourmentée, ramifiée, irrégulière, « ici avec des renflements, là des prolongements aigus en fourche, en arc » (GRUMBACH), ou réalisant même parfois une prolifération papillomateuse (Rosso).

Quelques auteurs décrivent des anastomoses entre ces différentes formations canaliculaires (LATHROP, SARROUY).

Il est important de préciser la nature de leur contenu :

- pour certains, ils ne contiennent jamais de bile (AUBERTIN);
- pour d'autres, leur lumière contient une bile fortement colorée et concrétée (SACREZ), ou des thrombi biliaires (SARROUY, GRUMBACH);
- KERR, pour sa part, trouve 8 fois des dépôts de bile épaissie, 7 fois de petits amas de matériel muqueux ;
- enfin, SARROUY observe parfois la desquamation de l'épithélium dans la lumière.

Quant à l'origine de ces canalicules biliaires, elle est attribuée habituellement à une prolifération des canalicules inter-lobulaires pour des raisons topographiques et morphologiques.

CAMPBELL distingue, dans la prolifération biliaire, deux types différents :

- en pleine sclérose, il s'agit de canaux bordés par un épithélium cylindrique dont le cytoplasme modérément dense contient un matériel Schiff +. Ce sont là, pour lui, des canalicules inter-lobulaires en prolifération ;
- à la lisière des lobules et des travées scléreuses, par contre, il trouve de plus petites formations biliaires, bordées d'un épithélium cubique à noyau rond, dont le cytoplasme ne contient pas de matériel Schiff +. Ces formations apparaissent parfois dans le lobule lui-même et semblent dériver des cordons cellulaires hépatiques. Il les interprète comme des canalicules intra-lobulaires.

Notons que DE FERRON signale la même dualité dans les caractères morphologiques des canaux biliaires :

- ceux qui se trouvent en pleine sclérose ont un épithélium cubo-cylindrique, une lumière béante ;
- tandis qu'à la périphérie, de nombreux petits canaux sont bordés d'un épithélium cubique et laissant difficilement distinguer leur lumière.

Donc : le deuxième caractère histologique est la présence en très grand nombre, au sein de la sclérose, de canalicules biliaires dilatés ou non, présentant tous les attributs des canalicules inter-lobulaires normaux, occupés inconstamment par des thrombi biliaires, et parfois en hyperplasie.

- LE PARENCHYME HÉPATIQUE EST HABITUELLEMENT RESPECTÉ :

Certes, la sclérose peut entraîner à son contact un certain degré d'atrophie compressive des hépatocytes, mais les zones respectées par la sclérose ne montrent aucun signe de surcharge cellulaire pathologique, ni de nécrose.

Certains auteurs signalent des phénomènes localisés de dégénérescence graisseuse, de pycnose nucléaire, de nécrose cellulaires, mais ces lésions restent limitées et exceptionnelles. Dans la règle, le parenchyme demeure anatomiquement et fonctionnellement très valable, ce qui explique la longue tolérance biologique de cette cirrhose.

- Il n'existe non plus que rarement des phénomènes inflammatoires traduits par une infiltration lymphogranulocytaire localisée (LANTERNIER, PARKER, SACREZ).

- Enfin, il est un point sur lequel s'engage la polémique : il s'agit de l'état des vaisseaux qui occupent normalement l'espace porte. Si bon nombre d'auteurs s'accordent à ne leur reconnaître aucun caractère particulier, certains font état pourtant de modifications, les intègrent aux signes histologiques majeurs de ce syndrome, et les mettent même en cause dans le déterminisme de l'affection.

GRUMBACH, qui a rapporté la première description histologique précise de la maladie, signale déjà des ramifications portales intra-hépatiques difficiles à étudier de par leur faible diamètre, comme si elles se trouvaient écrasées par la sclérose.

SARROUY constate des faits similaires.

CAMPBELL note que les vaisseaux sont difficiles à voir, tout particulièrement dans ses cas n^{os} 2 et 3, tandis que dans sa première observation il retrouve plusieurs artérioles au centre de chaque espace porte.

KERR, comparant le diamètre des veines au sein de l'espace porte à celui des artérioles, constate une diminution significative et du diamètre, et du nombre de ces ramifications veineuses.

Citons enfin DE FERRON qui se fait le champion d'une théorie pathogénique de l'affection où tout l'espace porte se trouve atteint pour réaliser une véritable « kiernose » :

« A la prolifération canalaire s'oppose la pauvreté vasculaire. Dans l'ensemble, les vaisseaux sont difficiles à voir, aplatis, irréguliers, écrasés. Ce caractère, déjà bien visible à la coloration habituelle, se trouve encore mieux objectivé par la coloration de Weigert. Le réseau veineux de l'espace porte apparaît alors collabé, réduit à un fin réseau capillaire qu'il faut parfois rechercher avec soin. Les artérioles elles-mêmes présentent une paroi épaissie, et leur lumière est fréquemment réduite, quasi virtuelle. »

L'on peut trouver une même préoccupation sous la plume de KRAINER qui, commentant 4 cas plus qu'il ne les rapporte, remarque que la lumière des branches portales inter-lobulaires reste remarquablement discrète si on se réfère à des foies normaux.

SEDACCA enfin, dans ses 2 observations, retrouve une hypoplasie des vaisseaux portes et des artérioles hépatiques, puisque dans les petits et moyens espaces portes, il ne voit guère que quelques sinusoides veineux petits, quelques fentes vasculaires bordées d'endothélium, voire aucun vaisseau reconnaissable.

Ces discussions sur la possibilité de lésions hypoplasiques touchant les voies portales intra-hépatiques prennent une valeur d'autant plus grande que déjà macroscopiquement peuvent apparaître des modifications affectant le calibre de la veine porte. Nous avons vu, dans notre troisième observation, que les dimensions du tronc porte, déjà anormalement réduites sur les clichés de splénoportographie, n'excédaient pas 6 mm de diamètre, tant lors de l'intervention d'anastomose porto-cave que lors de la vérification anatomique post-mortem.

Les clichés radiologiques obtenus de la pièce après injection de substance opaque aux rayons X dans le tronc de la veine porte, objectivent également une certaine hypoplasie de la ramification portale intra-hépatique.

Le fait n'est pas unique dans la littérature et nous l'avons retrouvé dans le rapport de KRAINER : un de ses cas comporte une veine porte dont le calibre n'excède pas 5 mm.

Dans l'observation de LANTERNIER enfin, il existe une atrésie complète du tronc porte.

Une place à part doit être accordée aux quelques observations faisant mention de kystes macroscopiques à la surface et à la coupe du foie.

Telles sont les observations de ROSSO, SEDACCA, PHILIPPE, CAMPBELL.

Certes, l'existence de kystes visibles à l'œil nu pourrait amener à ranger ces cas dans la catégorie des foies polykystiques.

Mais il nous a paru qu'ils devaient en réalité être inclus dans le cadre de la maladie fibrokystique. En effet :

a) Tous les stigmates histologiques de ce syndrome s'y trouvent réunis :

- fibrose importante et diffuse, avec sa topographie particulière ;
- ectasies microscopiques de canalicules biliaires communiquant avec les voies biliaires ;
- persistance d'un parenchyme hépatique intact.

b) La coexistence de ces grands kystes ne peut que poser le problème :

- de l'association des deux dysplasies dans un même foie ;
- ou de l'identité des kystes macroscopiques avec les ectasies tubulaires microscopiques.

En faveur de cette dernière hypothèse, retenons :

- la taille des kystes macroscopiques, de 2 à 5 mm environ, assez uniforme, et qui n'évoque guère le foie polykystique classique ;
- les formes de transition que signale PHILIPPE entre kystes micro- et macroscopiques.

Ainsi se dessine l'individualité de ce syndrome qui s'exclut de lui-même :

- du cadre des cirrhoses, puisqu'il n'existe pas de remaniement cirrhotique à proprement parler ;
- du cadre de la maladie polykystique du foie, puisque manquent les grosses ectasies qui la caractérisent, tandis que l'intensité de la fibrose et la dissémination globale du processus sont tout à fait remarquables. Enfin, il n'y a pas de kystes à proprement parler, les dilatations microscopiques que l'on observe n'étant que la coupe de canaux néoformés et dilatés conservant leurs connexions avec le système biliaire, ainsi que l'attestent la présence de bile dans leur lumière, et les documents de LE TAN qui injecte de substance opaque le foie de deux nourrissons et radiographie les ectasies distales ainsi opacifiées.

Il semble, d'après l'histologie, s'agir d'une maladie proliférative où le processus intéresse et les canaux biliaires des petits espaces portes, et le tissu conjonctif, et non pas d'une dilatation passive de canaux primitifs ou néoformés : le caractère cubique ou cylindrique de l'épithélium revêtant les tubes, même dilatés, est à cet égard très significatif.

B) Anatomie macroscopique

L'examen anatomique du foie et de la rate, fruit d'observations per-opératoires, des pièces d'exérèse chirurgicale ou post-mortem, n'apporte macroscopiquement pas de notions bien particulières.

Il s'agit le plus souvent d'un gros foie, parfois énorme, comme dans l'observation de CAMPBELL (n° 3) où la pièce pèse 4.240 g pour un jeune adulte de vingt-cinq ans ; mais ce caractère n'est guère constant, puisque, par exemple, PARKER trouve un foie de 1.552 g à l'autopsie de son malade (trente-trois ans), que l'observation n° 5

de KERR signale un volume hépatique normal ; de même que VAN DER SCHOOT, pour ses 2 cas, ne mentionne pas d'hypertrophie hépatique.

L'hypertrophie, lorsqu'elle existe, atteint uniformément les deux lobes, encore que cette règle souffre quelques exceptions :

— LATHROP d'une part, AUVERT de l'autre, signalent cliniquement une hypertrophie gauche prédominante, mais il s'agit là des données du palper que nous ne retrouvons pas précisées lors de l'exploration per-opératoire.

— KERR constate une fois l'hypertrophie isolée du lobe gauche : Dans son observation n° 6, au cours de l'intervention ;

Par contre, dans son observation n° 8, ses constatations macroscopiques font état d'une atrophie lobaire gauche, lequel lobe contient d'ailleurs un kyste biliaire.

— Quant à Rosso, qui décrit minutieusement le foie de son malade (mort à soixante-neuf ans) : aplati verticalement, agrandi dans ses deux autres dimensions, il signale un lobe gauche très diminué de volume et un lobe droit presque exclusif.

a) La consistance de ce foie est toujours augmentée (ferme, dur ou très dur, voire pierreux).

b) Sa couleur varie considérablement suivant les observations : jaunâtre, grise ou blanchâtre, souvent aussi inégale ; vert pâle dans l'observation n° 8 de KERR, sombre dans notre observation où s'associait un certain degré de congestion due à l'insuffisance tricuspide et aux lésions pulmonaires pré-mortem.

c) La surface de la glande est :

— parfois lisse (BARON, CATTAN, KERR, observations personnelles) ;

— parfois finement grenue (PARKER, GRUMBACH, CAMPBELL) ;

— parfois micro-nodulaire, cloutée (DE FERRON, LANTERNIER) ;

— ailleurs enfin franchement nodulaire (LATHROP, CAMPBELL, MOZZI-CONACCI, KERR, notre observation) ;

— et souvent parcourue par des bandes fibreuses plus ou moins fines, anastomosées en réseau, creusant des dépressions rétractiles.

La tranche de section montre également des bandes fibreuses épaisses, puisque visibles à l'œil nu, lobulant le parenchyme en aires irrégulières.

Une constatation, rare, pose des problèmes de classification nosologique et nous a fait hésiter à placer certains cas dans cette étude : c'est la présence de petits kystes, à la limite de la visibilité macroscopique, mais nettement individualisés :

— soit à la surface du foie (observation de PHILIPPE) ;

— soit, plus souvent, à la coupe (observations de ROSSO, CAMPBELL, SEDACCA).

Telles sont les données anatomiques et surtout histologiques qui permettent à GRUMBACH et AUBERT d'individualiser ce syndrome. Mais la littérature offre avant eux la relation de cas très voisins, englobés le plus souvent dans une entité syndromique différente.

II. — HISTORIQUE

L'historique de la fibroangioadénomatose biliaire, ou maladie fibrokystique du foie, souffre dans son exposé des incertitudes que laissent entrevoir en elle des limites nosologiques encore imprécises.

C'est ainsi que l'on serait tenté d'en offrir la paternité à quelques auteurs de la fin du siècle dernier qui surent décrire sur le cadavre d'enfants nouveau-nés et rapidement décédés, des lésions histologiques trop proches de celles qui figurent actuellement au compte rendu anatomo-pathologique des formes les plus typiques de l'affection, pour que l'on ne puisse être frappé de cette similitude. Tel fut le cas de BAR et RENON en 1894, de G.F. STILL en 1898, de COUVELAIRE en 1899, etc.

Il est intéressant de remarquer déjà, sous la plume de ces auteurs, mention de reins kystiques en association, et de constater combien tout naturellement ils admettent l'homologie, l'identité de ces formes microscopiques (encore que dans certains cas quelques dilatations kystiques puissent être aperçues à l'œil nu sur la tranche de section du foie) avec la maladie polykystique de l'adulte. Citons COUVELAIRE qui pose déjà les jalons de cette affection nouvelle en précisant que, à la différence du rein où la transformation kystique est évidente, les lésions sont souvent d'ordre histologique dans le foie où « les seules lésions apparentes à l'œil nu ... peuvent consister simplement en une hypertrophie cirrhotique ».

Le début du siècle voit des observations nouvelles s'ajouter aux précédentes, toujours sous le même vocable de maladie polykystique saisie à son stade primitif, microscopique : citons BUNTING et MOSCHOWITZ en 1906, ROYSTER en 1918.

En 1929, MAC MAHON paraît donner plus d'individualité à ce syndrome qui se passe de kystes macroscopiques, et s'accompagne d'hypertension portale.

Si l'on peut retrouver ensuite quelques observations isolées, telles celles de LANTERNIER (1950), ou de DUSTIN (1952), il faut préciser que celles-ci n'ont fait l'objet d'aucune description exhaustive et sont publiées sans individualisation propre.

C'est donc à AUVERT et Mlle GRUMBACH que revient, en 1954, tout le mérite d'avoir su reconnaître les anomalies histologiques et cliniques qui font l'unité de cette maladie, d'en avoir publié des observations complètes, d'avoir enfin tracé le cadre de cette cirrhose, et montré tout le parti que l'on pouvait tirer sur le plan thérapeutique de ses modalités évolutives.

C'est à partir de ces publications que l'on peut voir la floraison actuelle des travaux sur le sujet :

— Rosso, en 1954, propose le terme de fibroadénomatose biliaire après avoir étudié un cas histologique.

— VAN DER SCHOOT (1955) publie 2 cas.

— PARKER, en 1956, publie 6 cas assez disparates sous le titre de « fibrose hépatique, anomalie congénitale ».

— L'année 1957 voit KRAINER consacrer un entrefilet à 4 observations de « malformations des voies biliaires intra-hépatiques associées à hypertension portale », et ABALLI en décrire un cas.

— En 1958, c'est MOZZICONACCI ; en 1959, IVEMARK, LATHROP, HART MERCER.

— BARON consacre sa thèse (1960) à ce sujet et, outre une observation qu'il étudie, présente 2 cas inédits d'AUVERT, collige 14 observations à propos desquelles il précise les caractères de la « fibroadénomatose biliaire avec hypertension portale ».

— KERR (1961) publie un long article très documenté faisant état de 13 observations personnelles, analysant les autres observations de la littérature et discutant les hypothèses tendant à expliquer l'hypertension portale.

— La même année, CHAPTAL étudie la question dans un mémoire ; SARROUY publie un cas, de même que SACREZ ; SWEETNAM apporte 3 observations. Enfin, DE FERRON propose le terme de fibroangioadénomatose biliaire, qui comporte en lui-même une hypothèse pathogénique.

— En 1962, AUBERTIN publie 1 cas, et LE TAN, à propos de deux autres cas et grâce à des documents d'injection, discute longuement les rapports de cette maladie avec les autres affections kystiques du foie. SEDACCA, quant à lui, propose 2 observations de foie polykystique avec hypertension portale où les ectasies biliaires sont plus microscopiques que macroscopiques.

— Enfin, deux articles (KERR d'une part, REILLY d'autre part) sont essentiellement consacrés à l'aspect rénal de la maladie.

— Quant à MOOLTEN, à propos d'un cas, il en discute la pathogénie dans le cadre plus général des hamartomes.

III. — ETIOLOGIE

Pour étudier les caractères de l'affection qui nous occupe, nous avons pu réunir, outre les 4 cas exposés par ailleurs et observés dans le service, 50 observations, publiées par leurs auteurs sous des noms parfois différents et qui paraissent susceptibles de s'intégrer dans le cadre général de la forme typique de la maladie. Nous avons volontairement laissé de côté un certain nombre de cas touchant des nouveau-nés ou des nourrissons, nous réservant de les étudier plus loin en bloc. En effet, la symptomatologie clinique, avant un an, fait souvent défaut et, d'autre part, il est parfois difficile de ranger ces observations dans le cadre de la fibroangioadénomatose biliaire, car ce serait là préjuger d'une évolution anatomique rien moins que certaine.

Il reste que, parmi ces 50 observations, certaines demeurent incomplètes ou passibles de certaines critiques.

Elles concernent donc des sujets de plus de un an d'âge, la majorité se situe avant quinze ans, mais l'observation de ROSSO concerne un malade de soixante-dix ans, celle de CATTAN et Mme HABIB un homme de soixante et onze ans.

Il ne semble pas y avoir de prédominance dans un sexe ou dans l'autre. KERR, sur ses 13 malades, trouve une majorité écrasante de 10 cas féminins pour 3 masculins. Notre statistique, plus générale, donne :

— sexe masculin : 27 cas ;

— sexe féminin : 27 cas ;

répartition apparemment formelle.

La fréquence des formes de la maladie observées dans une même fratrie ne peut manquer de frapper ; qu'on en juge :

— CAMPBELL retrouve la même cirrhose juvénile chez deux jumelles (qui poussent l'homologie jusqu'à saigner la même année) et leur frère plus âgé.

— LATHROP étudie une famille dont les 7 enfants pourraient être atteints :

— deux présentent manifestement une cirrhose, l'histologie en faisant foi : nous les avons retenus pour notre étude ;

— le troisième saigne de ses varices œsophagiennes dès l'âge de trois ans et demi, subit une spléno-rénale, puis une porto-cave, et finit par périr d'une méningite aiguë. L'histologie hépatique affirme le diagnostic ;

FIBRO-CHOLANGIOMATOSE HEPATIQUE

54 observations

Auteurs	Sexe	Age (premier signe)	Age (Décès)	Premier signe	Hépatomegalie	Splénomégalie	Ascite	Hémorragie	Biologie
PHILIPPE (1893)	M	61	61						
BLAKEMORE (1947)	M	5	5	Hémorragie			0	+	N
LANTERNIER (1950)	F	10		Foie rate	+	+	0	+	N
DUSTIN (1952)	M	9		Hémorragie	0	+	0	+	≠ N
GRUMBACH (1)(1954)	M	1	6	Foie	+	+	+	+	N
(2)	M	8		Foie	+	+	+	+	
ROSSO (1954)	M	71	71	Autopsie	+	+	0	0	?
VAN DER SCHOOT (1)(1955)	F	12	36	Rate	0	+		+	N
(2)	F	15	15	• Rate	0	+		+	N
PARKER (1)(1956)	M	8	8	Autopsie	0	0	0	0	
(2)	M		33	Autopsie	0	0	0	0	
(3)	M	3 ½	33	Foie	+	+		+	
ABALLI (1957)	M	3		Foie	+			+	≠ N

ion ale	Type du shunt porto-cave	Foie (Macroscopie)	Prolifé- ration des canaux	Fibrose	Etat des veines portes	Reins kysti- ques	Malforma- tion associée	
	Spléno rénale	Kystes len- ticulaires	+	$\frac{+}{-}$		0		Urémie
	Spléno rénale	Clouté "cirrhotique"	+	+	Atrésie Tronc Porte	?		
	Splénectomie		+	+				
	Spléno rénale	Grenu dur	+	+	Petites	?	Dilatation des voies segmen- taires	
	Spléno rénale	Grenu pierreux	+	+	Petites	?	Vésicule vol.	
		Lobulation superficielle	+	+	N	0		
	Splénectomie					+	Anévrysme de l'artère rénale	
	0					+		Hémorragie méningée
			+	+		+		
			+	+		+		Lithiase vésiculaire Urémie
		Dur nodulaire	+	+		0		Carcinome lobe hépat. droit. Petits kystes macro.
6	Spléno rénale		+	+		+		Frère mort à 7 ans d'hémorragies digestives

FIBRO-CHOLANGIOMATOSE HEPATIQUE (suite)

54 observations

Auteurs	Sexe	Age (premier signe)	Age (Décès)	Premier signe	Hépatomegalie	Splénomégalie	Ascite	Hémorragie	Biologie
MOZZICONACCI (1957)	M	11	11	Rate	+	+	+	+	≠ NF
CAMPBELL (1) (1958)	F	14		Hémorragie	+			+	NF
(2)	F	15		Hémorragie	+			+	NF
(3)	M	25	25	Hémorragie	+			+	perturb
CATTAN (1958)	M	69	69	Autopsie	+	0	+ (IVD)	0	?
LATHROP (1) (1959)	M	8		Hémorragie	+			+	limi
(2)	M	6		Hémorragie	+	+		+	anomal
(3)	F	3 $\frac{1}{2}$	9	Hémorragie	+			+	NF
HART MERCER (1) (1959)	F	12		Hémorragie	+	+	0	+	limi
(2)	F	6	6	Hémorragie	+	+	0	+	anomal
(3)	M	9		Foie	+	+	0	+	limi
BARON (1) (1960)	F	9	9	Hémorragie	+	+		+	NF
(2)	F	7		Hémorragie		+	+	+	limi
(3)	M	13		Hémorragie	+	+		+	anomal
REILLY (1960)	M	3 $\frac{1}{2}$		Rate		+	0	0	NF

Pression portale	Type du shunt porto-cave	Foie (Macroscopie)	Prolifération des canaux	Fibrose	Etat des veines portes	Reins kystiques	Malformation associée	
33		Bosselé clouté pierreux	+	+		0	Vésicule distendue	
37	Spléno rénale		+	+	N	+		
39	Porto-cave		+	+	Petites	+		
	Spléno rénale		+		≠ N	+		
?	0	Lisse ferme	+	+			Anévrisme aortique(?)	
			+	+		+		
40			+	+		+		Pression sus hépat. bloquée = 16
30	Spléno rénale puis porto-cave	Nodulaire	+	+		+	Bec de lièvre	
	Porto-cave					0?		
						0		
	Splénectomie + ligature varices					0?		
42	Spléno rénale	Lisse dur	+	+		+	Iris. Vésicule vol.VEP dilatée	
50	Spléno rénale					+		
35	Spléno rénale		+	+		0?		
			+	+	Calibre réduit	+		

FIBRO-CHOLANGIOMATOSE HEPATIQUE (suite)

54 observations

Auteurs	Sexe	Age (premier signe)	Age (Décès)	Premier signe	Hépatomegalie	Splénomégalie	Ascite	Hémorragie	Biologie
KERR (1961)									
(1)	F	2 ½		Foie Rate	+	+		0	N
(2)	F	6		Foie Rate	+	+		0	limites
(3)	F	5		Hémorragie	+	+		+	N
(4)	M	3		Hémorragie	+	+		+	limites
(5)	F	6		Hémorragie	+	+		+	N
(6)	F	5		Hémorragie	+	+		+	N
(7)	F	16		Foie Rate	+	+		+	N
(8)	F	2 ½	4	Foie	+	+		0	limites
(9)	F	2 ½		Foie	+	+		+	limites
(10)	M	5		Hémorragie	+	+		+	N
(11)	F	2 ½	2 ½	Foie	+	0		0	limites
(12)	F	8		Foie Rate	+	+		+	N
(13)	M	9	14	Foie Rate	+	+		+	N
SARROUY (1961)	F	4		Rate	+	+	0	+	N
SACREZ (1961)	F	14 mois		Foie Rate	+	+	+	+	limites

Session ortale	Type du shunt porto-cave	Foie (Macroscopie)	Prolifé- ration des canaux	Fibrose	Etat des veines portes	Reins kysti- ques	Malforma- tion associée	
		Ferme lisse	+	+		+		
24			+	+		+		
18	Porto-cave	Ferme fibreuse	+	+		+		
25	Porto-cave	Ferme lisse	+	+		+		
26	Porto-cave	Ferme fibreuse	+	+		0?		
23	Porto-cave	Très ferme lisse	+	+	Calibre réduit	+		
19	Porto-cave	Dur. Quelques nodules	+	+		0?		
35		Ferme. Nodulaire	+	+		0	Dilatation canaux segmen- taires droits	
30	Porto-cave	Cirrhotique	+	+		+		Pression sus hé- patique bloquée = 19
45	Porto-cave	Ferme fibreuse	+	+		+		
		Lobulé fibreuse	+	+		+	Kyste du cholécdoque	
	Porto-cave	Lobe gauche hypertrophié Atrophie dr.	+	+		+	Vésicule et VEP dilatées	
39		Très ferme	+	+				Hydroné- phrose du rein droit
50	Spléno rénale		+	+	peu visibles	?		1 frère porteur d'une hépat- spléno- mégalie
30	Splénectomie puis porto cave	Dur	+	+		+		

FIBRO-CHOLANGIOMATOSE HEPATIQUE (suite)

54 observations

Auteurs	Sexe	Age (premier signe)	Age (Décès)	Premier signe	Hépatomégalie	Splénomégalie	Ascite	Hémorragie	Biologie
De FERRON (1) (1961)	M	3	4	Hémorragie	+	+	0	+	N
(2)	F	6		Foie	+	+	0	+	anormal
SWEETNAM (1) (1961)	M	2		Rate Foie	+	+	0	+	N
(2)	F	5		Hémorragie	+	+	0	+	N
SEDACCA (1) (1961)	F	26 mois	28 mois	Hémorragie		+	0	+	
(2)	F	11		Hémorragie		+	0	+	
AUBERTIN (1962)	M	9		Hémorragie	+	+	0	+	N
Obs. Person. 1 (BOU.)	M	7		Hémorragie	+	+	0	+	anormal
2 (GIOC.)	F	1 $\frac{1}{2}$		Foie Rate	+	+	0	0	anormal
3 (LAP.)	M	13	18	Hémorragie	+	+	0	+	limité
4 (LAR.)	M	10	19	Foie	+	+	+	+	anormal

Étiologie	Type du shunt porto-cave	Foie (Macroscopie)	Prolifération des canaux	Fibrose	État des veines portes	Reins kystiques	Malformation associée
23	Porto-cave	Dur granité	+	+	Atrésiques (micro)	+	Vésicule et VEP : dilatées. Dilatation des VB segmentaires
26			+	+	Atrésiques (micro)	0	Cruvelhier Baumgarten
30	Porto-cave	Dur	+	+		+	
28	Porto-cave	Ferme	+	+		+	Vésicule distendue
5	Splénectomie Résection œsophage	Micro nodulaire	+	+		+	Kystes macroscopiquement visibles dans le foie
15	Spléno rénale porto-cave	Macro nodulaire	+	+		0	
30	Splénectomie puis porto cave		+	+			Luxation congénitale de hanche
25	Splénectomie Exérèse des varices	Ferme nodulaire	+	+		?	
		Dur granité	+	+		?	Lobe hépatique surnuméraire
	Porto-cave	Dur lisse	+	+	Calibre diminué	+	Insuffisance tricuspidienn
		Macro nodulaire	+	+		+	

— le quatrième montre des tests de floculation perturbés (et ses reins sont kystiques);

— le cinquième est atteint de kystose rénale et l'on ne peut affirmer l'intégrité de son foie.

L'enquête génétique de LATHROP remonte aux grands-parents et à leurs frères et sœurs, en tout 29 personnes indemnes. Il semble que ce soit la première génération atteinte par l'affection.

— VAN DER SCHOOT cite les observations de deux sœurs, toutes deux porteuses de cirrhose. La troisième est morte d'hématémèse à l'âge de treize ans, sans précision sur le diagnostic.

— SWEETNAM rapporte 3 cas de fibrose hépatique survenant dans une même fratrie.

— SARROUY décrit l'histoire d'une jeune malade dont le frère pourrait bien être atteint du même syndrome : il est porteur d'une hépato-splénomégalie d'étiologie inconnue.

— Le malade d'ABALLI a perdu un frère âgé de sept ans, emporté par une hémorragie digestive : sa première hémorragie remontait à l'âge de sept mois, et le diagnostic fut celui de maladie de Banti.

— Les deux observations de HART MERCER (citées par KERR) concernent deux frère et sœur.

— KERR, enfin, après avoir vainement poussé l'enquête génétique dans 4 des cas qu'il rapporte, trouve plus récemment une fratrie dont deux membres sont porteurs du syndrome. Le troisième étant déclaré indemne après histologie hépatique.

— Enfin Edith POTTER, dans son étude du rein kystique de l'enfant, cite les cas de deux enfants, frère et sœur, nés à six ans d'intervalle, atteints l'un et l'autre de dilatation des tubules collecteurs rénaux, et d'une hyperplasie kystique des canaux biliaires intra-hépatiques.

IV. — ETUDE CLINIQUE

Il s'agit essentiellement d'une cirrhose hypertrophique, évoluant sous le masque d'une hypertension portale presque pure, sévère, rapidement compliquée, et se passant très longtemps des manifestations de l'insuffisance hépatique.

Le premier signe de cette cirrhose sera donc :

— parfois la découverte d'une hépatosplénomégalie lors d'un examen clinique souvent induit en fait par

— une hémorragie digestive qui est très fréquemment inaugurale.

En effet, sur 54 cas :

- 25 fois, l'hémorragie digestive (hématémèse surtout) inaugure l'affection ;
- 10 fois, l'hépatosplénomégalie vient au cours de l'examen clinique révéler la maladie ;
- 10 fois, c'est une hépatomégalie isolée au premier examen ;
- et 5 fois seulement une splénomégalie pure ;
- les 4 autres cas relèvent de circonstances fortuites (examen anatomique après décès accidentel ou dû à une autre affection).

Ces chiffres attestent la place de l'hypertension portale dans la symptomatologie de cette cirrhose dont le tableau comporte essentiellement :

• UN GROS FOIE : il manque très rarement (tout au moins cliniquement (DUSTIN, PARKER, VAN DER SCHOOT, SEDACCA).

— Son volume est variable, mais presque toujours considérable : DE FERRON le palpe à 5 travers de doigt sous le rebord costal ; LATHROP à 8 cm ; KERR, chez 5 de ces malades, le trouve suffisant pour déterminer une voussure visible de l'hypochondre droit.

— L'hypertrophie, dans la règle, atteint les deux lobes. Mais (LATHROP, AUVERT) certains signalent la prédominance du lobe gauche dans l'hépatomégalie.

— Les différents auteurs s'accordent à lui décrire une consistance augmentée : dur le plus souvent, parfois seulement ferme (LATHROP) ou très ferme (MOZZICONACCI), ailleurs très dur (SARROUY, AUVERT, KERR).

— Quant à sa surface, elle paraît lisse et régulière au palper.

— Enfin, ce foie reste indolent, quoique déterminant parfois une sensation de pesanteur.

• UNE RATE HYPERTROPHIÉE :

— Elle est notée 41 fois, précède parfois l'hépatomégalie ou se passe de toute augmentation de volume du foie.

— Son volume est très variable suivant les observations :

a) Parfois monstrueuse, comme la décrit MOZZICONACCI chez une enfant de onze ans « déterminant une voussure de l'hypochondre gauche, atteignant en bas la ligne ombilicale et, en haut, le sixième espace intercostal sur la ligne axillaire postérieure », ou notre observation n° 3 où elle descend à 16 cm sous l'aube thoracique.

b) Parfois très volumineuse, débordant de 4 travers de doigt dans l'observation de DUSTIN (neuf ans), de 6 cm dans celle de LATHROP.

c) Ailleurs, à peine perceptible par son pôle inférieur sous les fausses côtes.

— Sa consistance ferme laisse prévoir la nature fibreuse. Elle reste indolente.

• ET DES SIGNES BEAUCOUP MOINS CONSTANTS comme :

— La circulation veineuse collatérale que signalent quelques auteurs (MOZZICONACCI, GRUMBACH, PARKER).

— L'ascite qui apparaît rarement : 5 fois dans les observations que nous avons étudiées ; encore les circonstances de sa survenue sont-elles un peu particulières, décompensation transitoire en période post-hémorragique le plus souvent (BARON, GRUMBACH, MOZZICONACCI, AUBERTIN). Peut-être la ponction péritonéale systématique la trouverait-elle plus fréquente, particulièrement dans ces cas où l'on signale une distension abdominale parmi les premiers signes cliniques de la maladie.

• LES EXAMENS BIOLOGIQUES montrent longtemps une parfaite tolérance fonctionnelle :

a) Certes, il existe fréquemment un certain degré d'hypersplénisme.

b) Mais le bilan fonctionnel hépatique reste le plus souvent normal :

— c'est ainsi que les rares observations qui comportent des constantes biologiques perturbées dans le sens d'une insuffisance hépatique, présentent des dosages faits dans une période post-hémorragique de décompensation et voient se corriger progressivement tous les tests, particulièrement après anastomose porto-cave. Ainsi en est-il des observations de LANTERNIER et SACREZ ;

— ailleurs, on peut noter quelques anomalies isolées :

— DUSTIN note une bilirubinémie un peu élevée ;

— LATHROP des tests de floculation perturbés dans un cas ;

— BARON, une hypoprotidémie globale avec test de Hanger ++ (mais B.S.P. et galactosurie normales) ;

— KERR, sur 13 observations, note 2 fois une hyposérinémie, 4 fois une augmentation notable des phosphatases alcalines, un cholestérol abaissé dans un cas à 1,17 et deux fortes hypergamma-globulinémies ;

— la seule perturbation significative survenant en dehors d'une période post-hémorragique est signalée par MOZZICONACCI : 66 g de protides, une prothrombine à 40 %, un cholestérol à

1,50 g. des tests de floculation positifs et une B.S.P. discrètement retenue (57 % à 15 minutes, 10 % à 45 minutes);

- quant à nos observations personnelles, elles montrent :
 - l'une, des modifications importantes en période post-hémorragique ;
 - l'autre, une rétention isolée de la B.S.P. ;
 - la troisième, en pleine période hémorragique, des tests d'insuffisance hépato-cellulaire (hyposérinémie, cholestérol à 0,95), mais une épuration de B.S.P. et d'indocyanine Green intégralement respectée, voire hypernormale.

Ainsi peut-on admettre que cette cirrhose s'accommode d'une parfaite conservation fonctionnelle hépatique : celle-ci mérite de prendre place parmi les éléments du diagnostic.

Le cas du jeune Lar... est un peu particulier : l'association d'une décompensation rénale précoce, le degré d'évolution de la maladie expliquent que, dès le premier examen, les tests hépatiques aient objectivé une importante atteinte fonctionnelle ; il est remarquable que la survie ait pu, dans ces conditions, atteindre un délai de neuf ans, et qu'au cours de cette période l'on n'ait guère assisté, malgré les nombreuses alertes ascitiques, hémorragiques et infectieuses, à un effondrement rapide des fonctions hépatiques : preuve de la conservation relative d'une certaine masse parenchymateuse fonctionnelle.

• LES ACCIDENTS ÉVOLUTIFS ne sont pas tant le fait de l'insuffisance hépatique — nous avons vu biologiquement persister une fonction satisfaisante — ni les épisodes ictériques qui demeurent rares :

- notre observation (n° 1) en apporte un exemple ;
- et le fait n'est guère signalé que par KRAINER dans un de ses cas, et par KERR (n° 8) ;

mais sont essentiellement ceux de l'hypertension portale. En effet, les hémorragies représentent le danger majeur par leur importance et par leur fréquence :

- Nous avons vu qu'elles venaient souvent révéler la maladie.
- Elles touchent 41 des 54 malades que nous étudions ici.
- Elles s'extériorisent le plus souvent sous forme d'hématémèses, mais le mélæna isolé a été signalé.

— Elles apparaissent souvent menaçantes pour la vie des jeunes malades, se reproduisent volontiers et constituent un impératif d'autant plus formel au shunt porto-cave chirurgical que le terrain fonctionnel est par ailleurs parfait.

Elles sont directement responsables de la mort dans 5 observations :

— Le premier malade de MOZZICONACCI meurt d'une récursive hémorragique foudroyante une semaine après une première hémorragie.

— HART MERCER perd son malade de six ans d'une hémorragie incontrôlable.

— BARON rapporte l'observation d'une fillette de neuf ans qui thrombose une anastomose spléno-rénale réalisée par AUVERT neuf mois auparavant, et meurt de récursive hémorragique.

— Les malades de PARKER et VAN DER SCHOOT font une hémorragie fatale à trente-trois et trente-six ans.

• L'HYPERTENSION PORTALE :

Ces hémorragies digestives reconnaissent le même mécanisme que dans les cirrhoses banales : les varices œsophagiennes sont en effet presque constamment retrouvées :

a) Soit par la radiologie œsophagienne après baryte :

— dans un cas, elles sont absentes sur l'œsophage, mais siègent sur la grosse tubérosité gastrique ;

— cet examen est pris en défaut dans 3 cas où les varices, absentes radiologiquement, seront détectées par l'œsophagoscopie ou la splénoportographie.

b) Soit par l'œsophagoscopie, plus rarement utilisée (car plus dangereuse) et qui ne semble pas beaucoup plus précieuse que la radiologie simple. KERR l'utilise 3 fois. (Dans un cas de LATHROP, elle se montre incapable de visualiser les varices, alors que la splénoportographie affirme le shunt gastro-œsophagien.)

c) L'injection du système porte, soit par voie trans-pariétale intra-splénique, soit à titre de premier temps opératoire chez l'enfant, par injection directe dans la veine splénique ou la veine mésentérique, reste néanmoins la méthode de choix puisqu'elle donne l'image directe du tronc porte et de ses branches, des courants de dérivation, et permet les mesures de pression ; cet examen a été pratiqué dans 26 cas et permet d'écrire :

1° Que le tronc porte reste le plus souvent libre, de calibre et de trajet normaux.

[Exceptions :

— l'observation de LANTERNIER, où il est complètement atrésique, suppléé par de nombreux vaisseaux de calibre inférieur ;

— l'observation de KERR (n° 13) où le tronc porte est en partie thrombosé ;

— nos 2 observations où le calibre de la veine porte reste grêle (+ le cas Lar...)].

2° Que les affluents en sont normaux :

[*Exceptions :*

- les 2 observations de GRUMBACH et AUVERT, qui font état d'une veine splénique très dilatée ;
- le cas de CAMPBELL (n° 3) qui signale une veine splénique très tortueuse ;
- le malade (n° 1) de DE FERRON, dont la veine splénique est de petit calibre].

3° Qu'il existe un reflux mésentérique (ou splénique en cas d'iléoportographie (LATHROP).

4° Que le shunt supérieur gastro-œsophagien existe de façon quasi constante, et reste donc le point le plus menaçant pour l'avenir des malades. Dans notre observation n° 3, son importance est telle qu'il semble drainer la presque totalité du sang porte.

KERR signale pourtant deux fois l'absence de ce shunt supérieur, curieusement associée dans un cas à l'existence de varices œsophagiennes révélées par l'endoscopie (obs. n° 6).

5° Quant à l'état de la ramure portale intra-hépatique, il donne lieu à deux interprétations divergentes :

Si la plupart des auteurs, en effet, l'estiment grêle et distordue, ainsi que le veut la sclérose hépatique (GRUMBACH, CAMPBELL, AUBERTIN, KERR), DE FERRON, par contre, observe une telle imprégnation portale intra-hépatique que la ramure ainsi dessinée, particulièrement fournie, lui suggère l'idée d'une angiomatose portale, opposant cet aspect à la pauvreté habituelle des hépatogrammes de cirrhoses.

Citons, au sujet de l'hépatogramme, le propos de DE FERRON, qui, rappelant que la splénoportographie peut assez souvent, particulièrement dans les cirrhoses juvéniles, n'injecter que très partiellement la veine porte et ses ramifications, le produit de contraste se trouvant au contraire aspiré par le shunt gastro-œsophagien, préconise, sous peine de voir se multiplier les faux diagnostics d'atrésie portale, l'usage plus fréquent de l'iléoportographie per-opératoire (rappe-lons que, dans notre troisième observation, nous observions justement un tronc porte mal imprégné et d'allure atrésique par splénoportographie, mais que cette réduction de calibre de la veine porte s'est trouvée ultérieurement confirmée et par l'intervention, et par l'examen anatomique post-mortem).

6° Quant à la pression portale, mesurée 34 fois, elle s'est trouvée :

- 14 fois comprise entre 30 et 40 cm d'eau ;
- 8 fois supérieure à 40 cm ;
- et 2 fois seulement inférieure à 20 cm d'eau.

Ainsi, l'hypertension portale apparaît-elle au centre de la symptomatologie et du pronostic de cette affection : pour mieux le souligner, ajoutons que sur l'ensemble des malades qui font l'objet de cette étude, 5 seulement se passaient de tout signe d'hypertension portale : l'affection, chez eux, est demeurée latente et n'a guère été découverte qu'à l'examen anatomique du foie post-mortem. (Il s'agit des observations de PARKER, ROSSO, CATTAN, PHILIPPE). Deux de ces sujets avaient dépassé soixante-dix ans, ce qui permet donc de parler de formes totalement latentes de la maladie, compatibles avec une survie prolongée.

• LES LÉSIONS RÉNALES :

La participation rénale possible à la maladie fibrokystique du foie mérite une étude approfondie du fait de sa fréquence et des incidences que cette fréquence même ne peut manquer d'avoir sur les discussions étio-pathogéniques de la maladie.

Cette fréquence ressort mal de la comparaison des nombres suivants : 32 fois l'atteinte rénale se trouve mentionnée parmi les 54 cas que nous avons réunis.

Deux faits suffisent à démontrer que ces chiffres sont certainement erronés et que, à partir des lésions hépatiques, il doit être possible de découvrir des kystes rénaux dans un pourcentage plus élevé de cas :

1) LANTERNIER ne signale pas de kystes rénaux dans son observation, mais son malade possède en permanence une azotémie supérieure à 0,60 g/l et présente, certain moment, une albuminurie et une hématurie microscopique.

2) KERR s'étonnait, dans sa première publication, de ne retrouver guère que 3 cas d'atteinte rénale parmi ses 13 observations. Il consacre plus tard une deuxième étude à ce point particulier, car une enquête minutieuse lui a permis de détecter 6 nouvelles atteintes rénales dans le même groupe de malades.

Cependant, il nous semble que la coexistence des lésions hépatiques et rénales ne doit pas être considérée comme un fait absolument constant : d'authentiques observations de maladie fibrokystique du foie se passent de toute participation rénale. MOZZICONACCI n'en découvre nulle trace à l'examen histologique post-mortem de son malade. Il en est de même pour KERR dans son observation n° 8.

L'intérêt que l'on peut porter aux lésions rénales ne peut manquer de croître lorsque l'on constate l'aspect morphologique qu'elles revêtent.

En effet, ainsi que l'avait déjà bien observé E. POTTER dès 1952, il s'agit dans la majorité des cas d'une forme bien spéciale de kystose rénale, tout à fait comparable à ce rein éponge que, indépendamment de toute affection hépatique, R. CACCHI et V. RICCI ont décrit en 1949 à partir de 5 cas. Il est intéressant de noter qu'aucun des auteurs qui ont publié les premières observations de rein éponge, ne cite la moindre atteinte hépatique conjointe : ni BONONI, ni DELL ADAMI, ni NEVEU, ni GAYET JOSSE-RAND-VIALA, ni LHEZ qui en étudie 12 observations, ne notent la moindre hépatomégalie. Des revues encore plus vastes, comme celle d'ABESHOUSE et ABESHOUSE (136 cas), n'en font pas mention non plus.

Quoi qu'il en soit, cette kystose rénale particulière consiste en une dilatation plus ou moins importante des tubules rénaux, réalisant dans l'ensemble des formations d'un volume modéré qui restent en communication avec glomérules et voies excrétrices. Macroscopiquement, l'extrémité des tubules dilatés peut saillir à la surface des reins et constituer les petits kystes macroscopiquement visibles et assez régulièrement dispersés que notent de nombreux auteurs. Le rein peut être normal ou très augmenté de volume. L'histologie permet de constater un nombre de néphrons globalement conservés, des glomérules en général respectés, la prédominance du processus dans la médullaires. Les kystes tubulaires sont bordés par une seule assise de cellules cubiques basses. Le tissu interstitiel est en général normal ou peu augmenté (sous réserve d'une infection surajoutée).

Enfin, l'éventualité de microlithiase calcique doit être signalée.

La communication des tubes collecteurs ainsi dilatés avec des néphrons fonctionnels d'une part, et les grandes voies excrétrices urinaires d'autre part, conditionne l'aspect radiologique du rein éponge : la substance de contraste visualise en effet ces tubes sous forme de stries, de brindilles, de buissons ou de « bouquets », éventails dont le sommet affleure aux plus petits calices.

Le pronostic fonctionnel est bon. La latence, habituelle dans le jeune âge, peut faire place à une période troublée à partir de la quatrième décade. Enfin, les accidents infectieux « ascendants » ne seraient pas exceptionnels.

Il faut noter que KERR tend à voir, dans les ectasies tubulaires rénales décrites dans la maladie fibrokystique du foie, une variante morphologique qu'il n'identifie pas formellement au rein éponge.

Enfin, si les lésions rénales dans les cas rapportés par SWEETNAM, KERR, LATHROP, REILLY, CAMPBELL, DE FERRON paraissent s'accorder avec ces descriptions, il reste que certaines observations ne précisent pas la nature exacte des kystes rénaux détectés.

Enfin, d'autres malformations variées peuvent coexister avec ces lésions kystiques hépato-rénales.

Citons : l'insuffisance tricuspide de notre observation n° 2, les malformations iriennes du cas BARON, la luxation congénitale de la hanche (AUBERTIN), l'anévrysme de l'artère rénale (VAN DER SCHOOT), une malformation vasculaire cérébrale déterminant la mort par hémorragie méningée (VAN DER SCHOOT, n° 2), le lobe surnuméraire hépatique noté dans notre deuxième observation.

V. — LE DIAGNOSTIC

Il se pose donc devant une cirrhose, hépatosplénomégalique le plus souvent, et fréquemment compliquée d'hémorragies digestives :

- dans le cadre des cirrhoses juvéniles, en règle ;
- mais parfois aussi, nous l'avons vu, chez l'adulte.

Les éléments du diagnostic sont de trois ordres :

- cliniques : association éventuelle d'autres malformations ;
- biologiques : conservation paradoxale d'un bon état fonctionnel hépatique ;
- anatomiques : principalement l'examen histologique d'un fragment biopsique : encore les caractères architecturaux de la cirrhose peuvent-ils ne pas apparaître très clairement sur un fragment trop petit, comme le souligne KERR, et devrait-on lui préférer, si l'on est amené à intervenir, une biopsie chirurgicale plus large.

Quant aux éléments négatifs du diagnostic, ils visent à éliminer les autres cirrhoses juvéniles :

- négativité du test à la sueur et des explorations pancréatiques ;
- absence d'anneau vert de Kaiser-Fleichser, de troubles du métabolisme du cuivre.

Enfin, on fera utilement une enquête génétique approfondie pour détecter des cas familiaux analogues.

VI. — L'EVOLUTION

Elle se fait spontanément vers la survenue des complications hémorragiques dont nous avons déjà souligné la fréquence et la gravité : sur 16 malades non traités chirurgicalement pour leur hypertension portale, 4 meurent d'hémorragie.

Néanmoins, il ne faut pas mésestimer la fréquence des formes parfaitement tolérées durant de longues périodes. C'est ainsi que les

malades de PHILIPPE, CATTAN et HABIB, ROSSO atteignent l'âge de soixante-sept, soixante-neuf et soixante et onze ans sans jamais saigner. Ce n'est que l'examen anatomique du foie qui le révèle atteint de cette cirrhose bien particulière. Il est donc hautement probable que la forte incidence des accidents hémorragiques dans la série de cas que nous étudions provienne du mode même de recrutement de ces malades : ceux qui ne saignent pas peuvent fort bien échapper longtemps, voire toute leur vie, au diagnostic.

Un autre danger menace ces malades : les complications rénales. Nous notons 2 cas d'urémie mortelle, à cinq ans (BLAKEMORE, mais il a déjà subi une spléno-rénale) et trente-trois ans (PARKER). Cependant, le pronostic de la néphrospongieuse est habituellement favorable.

Quoi qu'il en soit, et dès lors que l'hypertension portale est sévère, se complique d'hémorragies, il paraît opportun de tenter un shunt chirurgical porto-cave qui se justifie d'autant plus que, les fonctions hépatiques étant bonnes, on se trouve théoriquement dans d'aussi bonnes conditions opératoires que dans les blocs extra-hépatiques.

C'est ce qui explique le nombre impressionnant de shunts réalisés dans les cas qui nous occupent. Nous comptons, en effet :

- 19 anastomoses porto-caves directes, dont 14 d'emblée et 5 après échec d'une autre technique ;
- 13 spléno-rénales après splénectomie ;
- 4 splénectomies isolées, 3 splénectomies associées à une dévascularisation de l'œsophage ou une ligature des varices ;

pour un total de 34 malades.

Les résultats vitaux de ces interventions se traduisent par :

a) 5 décès dans les suites plus ou moins immédiates de l'intervention, dont :

- 2 récidives hémorragiques : thrombose de l'anastomose porto-cave (DE FERRON), anticoagulant circulant (SEDACCA) ;
- 3 complications infectieuses : péritonéale (notre malade), biliaire, suivi de péritonite biliaire (AUVERT), septicémique (CAMPBELL).

Cette dernière observation, particulièrement dramatique, voit se succéder les interventions les plus acrobatiques pour juguler des hémorragies toujours récidivantes, et se termine par une transposition superficielle complète de l'œsophage.

b) 2 récidives hémorragiques fatales à distance de l'intervention :

- par thrombose de l'anastomose spléno-rénale (BARON, AUVERT) ;
- ou par l'insuffisance du traitement par splénectomie simple (VAN DER SCHOOT).

Nous excluons bien sûr de ces résultats opératoires les 2 décès par urémie et méningite à pneumocoque qui n'ont aucun rapport avec les interventions.

Quant aux résultats fonctionnels, il faut les rapporter aux différents types d'intervention utilisés. C'est ainsi que :

- les 13 spléno-rénales se compliquent 5 fois de récidives hémorragiques et conduisent ainsi 4 fois à une réintervention (gastrectomie : CAMPBELL ; ou porto-cave directe : CAMPBELL, LATHROP) ;
- les 4 splénectomies simples voient 2 récidives hémorragiques dont une mortelle : VAN DER SCHOOT ;
- les 3 splénectomies avec dévascularisation de l'œsophage aboutissent à un décès hémorragique (SEDACCA) ;
- enfin, des 19 porto-caves, une seule saigne de nouveau (thrombose).

Il semble bien que l'anastomose porto-cave directe soit donc la plus efficace des interventions de dérivation utilisées.

Quant à la survie moyenne de ces malades, après dérivation portale, elle est très difficile à déterminer, car il s'agit souvent d'observations relativement récentes. Nous notons pourtant 3 survies de six ans au moins, et 9 au total ayant un recul supérieur à trois ans. Il est intéressant de constater que, chez ces malades, le parfait état fonctionnel, non seulement se maintient, mais s'améliore même souvent quelques mois après une intervention réussie, particulièrement dans les cas où des hémorragies avaient entraîné un fléchissement transitoire des fonctions hépatiques. Ceci laisse donc augurer d'un résultat éloigné favorable chez ces malades chirurgicalement guéris de leur hypertension portale, tout à fait comparable à celui que l'on obtient par les mêmes techniques dans les cas d'hypertension portale par blocage extra-hépatique.

VII. — PHYSIO-PATHOLOGIE

Parmi les manifestations de cette cirrhose, deux doivent être abordées sur ce plan :

— C'est d'une part l'aspect fonctionnel parfaitement conservé de ce foie de cirrhose : qui paraît s'expliquer parfaitement par la préservation d'un capital suffisant d'hépatocytes morphologiquement et fonctionnellement intacts. Cet aspect est à rapprocher de ce qui se passe dans les cirrhoses hypertrophiques hypercompensées. Il en diffère néanmoins puisque, dans ce dernier cas, il existe des îlots de régénération cellulaire qui ne trouvent pas leur raison d'être dans le syndrome qui nous préoccupe.

— C'est, d'autre part, le caractère un peu particulier de l'hypertension portale :

a) En effet, dans les cirrhoses habituelles, la mesure des pressions portales, sus-hépatique et sinusoïdale, nous apprend que les

territoires porte et sinusoidal vivent à peu près en équilibre avec des pressions fortement élevées, avec lesquelles la pression sus-hépatique libre laisse apparaître un fort gradient ; le bloc, dans ce cas, se situe au niveau des veinules sus-hépatiques, agissant donc comme un obstacle intra-hépatique post-sinusoidal.

b) Dans la fibroangioadénomatose, au contraire, les deux seules mesures couplées de pression sus-hépatique et porte montrent que le gradient de pression se situe entre la pression sus-hépatiques bloquée et la pression portale : ce qui tendrait à localiser le bloc au niveau des sinusoides eux-mêmes ou des ramifications portales intra-hépatiques.

Ces deux mesures ont été rapportées :

— par KERR (qui se refuse à leur attribuer une importance démonstrative formelle, car les chiffres ont été recueillis en deux circonstances différentes, et non pas lors d'une même opération) :

— pression portale : 30 cm d'eau ;

— pression sus-hépatique bloquée : 19 cm ;

— et par LATHROP qui, par une mesure combinée, note les chiffres de :

— 40 cm pour la pression portale ;

— 16 cm pour la pression sus-hépatique bloquée.

Ce type de bloc un peu particulier, s'il se trouvait confirmé par de nouveaux examens, classerait donc l'hypertension portale de la fibroadénomatose biliaire dans le même groupe que celles que l'on observe dans la cirrhose wilsonienne et dans l'infestation portale par les schistosomes. C'est ce même type d'hypertension portale que l'on peut également reproduire expérimentalement par injection spléno-portale de particules microscopiques (de silice par exemple).

La physio-pathologie de cette hypertension un peu spéciale devrait donc être interprétée :

En effet, on ne peut lui appliquer les deux théories avancées à l'origine de l'hypertension portale des cirrhoses habituelles :

— compression des veinules sus-hépatiques de petit calibre par les nodules de régénération (KELTY, BAGGENTOSS, POPPER, ELIAS) ;

— transformation de la structure anatomique vasculaire du foie en un cavernome péri-nodulaire dans lequel débouchent à plein canal vaisseaux portes et hépatiques, l'artère hépatique y maintenant une pression anormalement élevée (CHANDEROVITCH).

L'absence de nodules de régénération et de modifications anatomiques architecturales dans la fibroadénomatose font rejeter l'un et l'autre de ces mécanismes, *a fortiori* s'il se confirme que le bloc siège en un point différent.

Force est donc de rechercher un autre mécanisme ; celui-ci pourrait être :

a) Soit lié simplement à l'intensité de la fibrose et à sa localisation portale initiale, élective et majeure : la sclérose agirait par son effet purement mécanique de compression sur les ramifications veineuses portales de petit diamètre au niveau des espaces de Kiernan. Cette conception du rôle de la sclérose fut la première à être admise dans les cirrhoses habituelles (avant que l'on ne localise le bloc au niveau sus-hépatique).

b) Soit dû à une malformation propre de la veine porte : atrésie, hypoplasie qui pourraient affecter le vaisseau :

— au niveau de son tronc et de ses plus grosses branches : il s'agirait alors de modifications grossières, visibles sur les clichés de splénoportographie. Rappelons que nous avons retrouvé mention de telles modifications dans les travaux de KRAINER, de LANTERNIER, de KERR, et que nous l'avons nous-même observé dans un cas ;

— ou dans ses plus petites ramifications intra-hépatiques : lésions alors purement histologiques, et qui prêtent à de difficiles interprétations : semblables anomalies sont signalées par GRUMBACH, SARROUY, CAMPBELL, KERR, KRAINER, SEDACCA, DE FERRON.

Signalons que DE FERRON va plus loin dans cette voie, puisqu'il englobe dans cette maladie vasculaire l'artère hépatique, faisant ainsi de ce syndrome l'expression d'une affection touchant l'ensemble des éléments de l'espace porte.

De ces diverses interprétations, on peut dire :

a) Que les anomalies morphologiques grossières du tronc porte et de ses grosses branches sont trop rares pour être incriminées dans tous les cas : tout au plus peuvent-elles, par leur fréquence significative (il ne peut s'agir de simple coïncidence), suggérer l'existence d'un processus dysplasique dont l'expression mineure serait habituelle, et dont exceptionnellement nous assisterions à la majoration caricaturale (encore que ces malformations portales puissent s'intégrer à titre occasionnel dans le cadre des autres manifestations dysplasiques qui peuvent toucher de nombreux organes, comme nous le voyons dans cette maladie).

b) Qu'il est bien difficile, sinon impossible, lorsque l'on découvre histologiquement la réduction du calibre portal dans les espaces de Kiernan, de décider s'il s'agit là d'un processus dysplasique primitivement portal ou d'une simple action compressive exercée sur la veine par la prolifération fibreuse.

Comment les différents auteurs se partagent-ils dans leur opinion sur le sujet.

- MOZZICONACCI estime que la fibrose est responsable ;
- de même que GRUMBACH ;
- BARON juge qu'un facteur veineux ou artériel doit être invoqué ;
- KRAINER invoque un défaut de développement de la veine porte (mais n'exclut pas le rôle additionnel de la sclérose) ;
- CAMPBELL hésite entre l'hypoplasie et la compression ;
- KERR serait assez partisan de la théorie hypoplasique (histologique), et MAC MAHON serait de cet avis ;
- DUSTIN, enfin, compare cette hypertension portale à celle de la schistosomiase.

* *

LA FORME NEO-NATALE

C'est intentionnellement que nous avons isolé dans un paragraphe spécial les formes du nouveau-né et du nourrisson. En effet, et d'autres auteurs ont procédé de même avant nous, nous pensons que ce groupe trouve une certaine homogénéité, en marge de la forme habituelle par :

- la précocité toute particulière de découverte des lésions ;
- l'absence d'une évolution suffisamment prolongée pour éclairer le tableau clinique ;
- la gravité des lésions associées de type malformatif ;
- l'incertitude où nous demeurons quant au tour évolutif qu'auraient pu prendre ces anomalies initiales.

Il faut souligner, à ce propos, que les premières descriptions histologiques de fibroangioadénomatose hépatique concernent toutes des sujets de ce groupe, et que le diagnostic les a constamment qualifiés de foie polykystique à un stade précoce, pré-macroscopique.

Quoi qu'il en soit, sur cette série de 23 cas :

- 10 périssent le jour même de la naissance ;
- 6 seulement passent le cap du premier mois ;
- tous sont morts avant la fin de la première année.

Nous trouvons dans ce groupe un même équilibre quant au sexe que dans la forme de l'enfant et de l'adulte, pour les 21 cas où le sexe était précisé :

- 9 filles ;
- 12 garçons.

Les cas familiaux se réduisent à 3 :

— les 2 malades de IVEMARK (frère et sœur);

— et le troisième membre de la fratrie étudiée par SWEETMAN.

Les signes cliniques d'affection hépato-portale sont parfois notés lorsque le nourrisson survit assez longtemps.

A) L'hépatomégalie et les signes d'hypertension portale

Le plus démonstratif est le cas de CHAPTAL : la splénomégalie est découverte dès le huitième jour et, au cinquième mois, on trouve une hépatomégalie. Le neuvième mois voit apparaître des hémorragies digestives (mélæna), tandis que le foie est dur, irrégulier et très volumineux.

Les signes d'altération rénale grave se révèlent et l'enfant meurt rapidement.

Les 2 observations de IVEMARK signalent également une hépatomégalie clinique : à six semaines dans la première observation (4 cm sous le rebord costal); à treize jours dans le deuxième cas, associée à une grosse rate (2 travers de doigt).

De même, MELNICK publie un cas où, à un mois, l'hépatomégalie était manifeste.

B) L'ictère

Il est présent dans les 2 observations de IVEMARK.

— A six semaines dans le premier cas où il existe une forte réticulocytose (à 18 %), sans anomalie du diamètre moyen des hématies ni de la résistance globulaire, et sans anticorps décelable : l'ictère reste d'ailleurs discret (13 mg de bilirubine/litre).

— Dès la première semaine pour le deuxième enfant, sans signe d'hémolyse. Il persiste jusqu'à la mort (au vingtième jour).

NORRIS signale également le fait.

C) L'atteinte rénale

Elle prend là souvent une place de premier plan :

a) Soit sous forme de deux grosses masses palpables lombo-abdominales, bosselées, comme dans les observations de LE TAN, ROYSTER, MOOLTEN.

b) Soit par l'intermédiaire de manifestations de néphrite azotémique grave, comme dans les cas de CHAPTAL, IVEMARK.

De toute façon, il s'agit là de nouveau-nés ou de nourrissons fragiles qui, lorsqu'ils ne meurent pas au cours du travail ou immédiatement après, périssent de néphrite, de défaillance cardiaque ou d'infection grave (pulmonaire, septicémique).

Le nombre et la variété des dystrophies malformatives associées ressortent de l'énumération suivante :

- hydrocèle congénitale (COUVELAIRE);
- méningocèle (MOSCHOWITZ);
- polydactylie (NORRIS, MOSCHOWITZ);
- pied bot (LE TAN);
- luxation congénitale de hanche (LE TAN);
- communication inter-ventriculaire + truncus arteriosus (MELNICK).

A côté de ces malformations, la vérification anatomique découvre :

• UN FOIE :

— de taille normale (STILL, MELNICK, MOOLTEN), ou diminué (BUNTING). Mais souvent aussi déjà volumineuse (IVEMARK, BAR, MOSCHOWITZ, 1 kg à l'âge de huit mois : SWEETNAM);

— à surface grenue, le plus souvent, parcourue de bandes fibreuses, parfois bosselée ;

— sa coupe ne montre guère de kystes macroscopiques (exception faite pour une observation de NORRIS où les ectasies kystiques atteignent 3 mm de diamètre, et, dans un cas de COUVELAIRE, il existe un kyste unique, gros comme une noisette, à l'extrémité antérieure du lobe caudé).

En bref, il s'agit souvent déjà d'un foie de cirrhose, et l'histologie en retrouve les caractères observés dans la forme de l'enfant, à savoir :

- fibrose portale et péri-portale, péri-lobulaire ;
- multiplication des canalicules biliaires qui sont souvent ectasiques mais possèdent toujours une paroi épithéliale de type biliaire ;
- absence de lésions hépato-cellulaires et de signes de régénération.

Il faut remarquer :

a) Que la fibrose affecte déjà ce caractère pauci-cellulaire, mature, observé chez les sujets plus âgés.

b) Que plusieurs observations signalent la présence de canalicules en plein lobule hépatique (MOSCHOWITZ, BUNTING, STILL, MELNICK).

c) Que le contenu des ectasies biliaires microscopiques est constitué :

- soit de thrombi biliaires (IVEMARK, CHAPTAL, NORRIS);
- soit d'un matériel éosinophile fortement granuleux (BUNTING);
- soit d'une substance muqueuse (COUVELAIRE);
- soit d'une masse jaunâtre (?) (BAR et RENON).

d) Que la fibrose peut être moins diffuse et se localiser au niveau des espaces portes électivement (BUNTING, COUVELAIRE, BAR), sans former de longues traînées péri-lobulaires.

Quant aux vaisseaux, ils ne font pas toujours l'objet d'une étude systématique, et la seule anomalie qu'on y signale (IVEMARK) concerne la limitante élastique interne sur les rameaux de l'artère hépatique. Nulle part, il n'est remarqué d'atrésie portale, macro ou microscopique.

• LES REINS :

Leur altération anatomique est constante dans les 23 cas : deux raisons expliquent, selon nous, cette divergence avec la forme du plus grand enfant :

— Tous ces cas ont fait l'objet d'une vérification anatomique post-mortem, ce qui annule l'incidence des formes cliniquement, radiologiquement et biologiquement latentes de kystose rénale.

— Ces observations sont en grande partie des cas de kystose rénale dans lesquels ont été recherchées, et trouvées, des lésions dystrophiques du foie.

Quant aux caractères mêmes de la dégénérescence kystique des reins, nous en trouvons des descriptions un peu variables :

— MOOLTEN décrit minutieusement une néphrospongiose typique : innombrables kystes fins à la surface des deux reins, avec cependant un kyste solitaire à droite ; nombreux tubules dilatés bordés d'un épithélium cubique bas ; des collecteurs très dilatés, avec de grosses variations de calibre.

— IVEMARK trouve des reins petits, à surface finement granuleuse. L'histologie y reconnaît, outre une discrète fibrose inflammatoire, des tubules primitifs kystiques bordés d'épithélium cubique ou cylindrique.

— CHAPTAL découvre, dans des reins macroscopiquement normaux, une importante sclérose interstitielle, une infiltration inflammatoire et de nombreuses ectasies tubulaires. Les glomérules sont souvent atteints (épaississement de la capsule, voire pains à cacheter). Les tubules disparaissent dans certaines zones.

— LE TAN VINH publie des photos macroscopiques évoquant fortement la néphrospongiose.

— PARKER constate, dans un cas, une transformation fibreuse de la médullaire et d'une grande partie de la corticale, avec seulement quelques kystes.

— BAR et RENON parlent d'une dégénérescence kystique des deux reins très diffuse, sans gros kystes, ni obstruction des canaux urinaires.

— STILL, dans de volumineux reins kystiques, découvre des ectasies tubulaires.

L'ensemble de ces descriptions permet difficilement d'affirmer qu'il s'agit dans tous les cas de reins en éponge.

Il faut également remarquer que de telles lésions rénales ne sont, chez les nourrissons envisagés, pas toujours d'excellent pronostic : dans l'observation MOOLTEN, le décès survient par anurie ; IVEMARK signale une hyperazotémie constante dans ses 2 observations, avec parfois albuminurie. Le second de ses malades meurt de lésions rénales ; l'observation de CHAPTAL fait état de gros désordres fonctionnels rénaux, et l'enfant fait une néphrite mortelle. Ceci pour les quelques observations où l'évolution fut assez longue pour permettre un bilan rénal.

Il nous apparaît donc que ces données sont en contradiction apparente avec la bonne tolérance fonctionnelle que l'on reconnaît au rein éponge.

• LE PANCRÉAS :

Il peut, dans certaines observations, présenter des lésions de fibrose, voire de dilatation kystique d'intensité variable, faisant au maximum de cette maladie une triple dysplasie hépato-pancréato-rénale (IVEMARK).

En conclusion, il faut selon nous opposer assez nettement :

— La fibroangioadénomatose de l'enfant et de l'adulte jeune, où les lésions histologiques typiques, la traduction clinique par hypertension portale rapidement grave et presque pure, la latence des lésions rénales forment un cadre cohérent et presque superposable d'un cas à l'autre.

— Et les formes du nouveau-né et du nourrisson, dont le diagnostic repose sur le seul examen anatomique d'un foie dont les lésions encore limitées, potentielles, fournissent amplement matière à confusion. Certains des cas que nous avons rapportés dans ce chapitre s'intègrent, nous en sommes persuadés, dans le cadre de la maladie polykystique du foie : il n'est que de considérer le caractère variable du contenu des canaux et des lésions rénales pour s'en convaincre.

CHAPITRE III

LESIONS DE L'ESPACE PORTE DANS LA DILATATION CONGENITALE DES VOIES BILIAIRES SEGMENTAIRES INTRA-HEPATIQUES

Un tel syndrome est celui que décrit J. CAROLI en 1958. Depuis cette observation princeps, un nombre réduit de cas voisins ont été publiés ; mais certaines variantes importantes par rapport au tableau typique nous conduisent à distinguer parmi eux, trois grandes formes anatomiques :

I. — LA FORME PURE

Outre l'observation initiale qui fit l'objet de la description de la maladie, il n'en existe que trois autres, toutes étudiées dans le Service du Professeur CAROLI. Leur caractère anatomique majeur réside dans la présence, au sein d'un foie d'aspect extérieur normal (n'était la présence de petites zones anormalement dépressibles à sa surface), d'un dédale de cavités kystiques dont le volume varie de la noisette à la mandarine ; le fait capital est que ces cavités sont situées sur le trajet des voies biliaires segmentaires normales dont elles interrompent la continuité, qu'elles communiquent avec ces voies biliaires par un ou deux orifices, suivant qu'il s'agit d'ectasies superficielles ou profondes : ce fait, établi par le cathétérisme *post-mortem* des cavités et des canaux biliaires segmentaires, explique la présence constante de bile et parfois de calculs cholestérolo-pigmentaires dans ces ectasies. Leur forme diffère suivant les cas : renflement ampullaire, dilatation sacciforme ou en doigt de gant. Enfin ce phénomène s'accompagne d'une dilatation simple de la voie biliaire principale sans lésion apparente de sa portion terminale.

Trois constatations ressortent de l'étude histologique :

La paroi des cavités ainsi localisées comporte un épithélium cubique ou cylindrique de type biliaire tout à fait comparable à celui qui borde normalement les voies biliaires segmentaires. La présence dans un cas, de villosités pseudo-papillomateuses évoque un processus hyperplasique actif de l'épithélium biliaire. Cet épithélium s'entoure d'une gaine conjonctivo-fibreuse qui contient de nombreuses cavités vasculaires et lymphatiques. Enfin, dans certains cas, on peut y trouver de petites formations biliaires plus ou moins nombreuses et ectasiques.

A côté de ces modifications des espaces portes de gros calibre abritant les grosses voies biliaires, il faut insister sur le caractère normal des petits espaces de Kiernan : dans un cas seulement, une prolifération de petits canaux, évoquant ce que l'on observe dans la fibrocholangiomatose hépatique, a été notée ; mais il s'agissait d'un espace porte isolé, alors que le reste des coupes apparaissait strictement normal : les petits espaces portes n'abritent en règle ni anomalie biliaire, ni anomalie vasculaire, ni fibrose.

Hormis quelques foyers inflammatoires avoisinant les voies biliaires pathologiques et facilement expliqués par les phénomènes d'angiocholite, le parenchyme ne souffre guère et il n'existe donc ni fibrose ni cirrhose.

L'histologie nous apprend donc que les cavités observées font partie intégrante des grosses voies biliaires segmentaires, puisqu'elles en ont le revêtement et en occupent le trajet ; elle confirme que le processus reste limité à ces canaux de gros calibre et respecte la périphérie de l'arbre biliaire.

Ces données anatomo-histologiques expliquent aisément les crises douloureuses et les accès angiocholitiques qui caractérisent cliniquement ce syndrome. Elles rendent compte également, par l'absence de tout processus de fibrose dans les petits espaces portes, que l'hypertension portale n'apparaisse pas.

Nous rappellerons maintenant en les résumant, les quatre observations illustrant cette forme pure.

OBSERVATION N° 1

Le jeune Kre... commence sa maladie dès l'âge de deux ans par des paroxysmes douloureux abdominaux accompagnés de nausées. Une première rémission dure jusqu'à l'âge de sept ans, mais les douleurs se localisent alors à l'épigastre, irradiant vers l'hypocondre droit et s'accompagnant de fièvre. Les rémissions dues aux

antibiotiques se font plus courtes à partir de l'âge de dix ans : les crises prennent l'allure de douleurs biliaires avec angiocholite et poussées de rétention. Le foie est alors augmenté de volume. Les radiographies sont interprétées comme symptomatiques d'une hypertonie oddienne. L'enfant a douze fois lorsqu'il présente un épisode hyperalgique avec vomissements, choc et contracture épigastrique et sous-costale droite.

L'intervention découvre une vésicule extrêmement volumineuse, à parois distendues, un cystique dilaté (un doigt) et un cholédoque de 3 cm de diamètre, renflé en ballonnet dans sa partie terminale. On draine la vésicule dont la bile était septique (colibacille).

Six mois plus tard, l'enfant est hospitalisé dans le Service, porteur d'une fistule biliaire datant de l'intervention. Les douleurs ont repris, assorties d'accès fébriles. Le drainage de la fistule, associé aux antibiotiques, ramène l'apyrexie.

Le bilan biologique montre une très discrète rétention de B.S.P., des tests de floculation négatifs. Un cholestérol et des lipides sub-normaux. Albumine et bêta-globulines sont abaissées, alpha₂ et gamma augmentées. Numération globulaire et formule sont normales.

Les documents radiologiques, tant ceux venant de Varsovie (où avait été traité le jeune malade jusqu'ici) que ceux effectués après injection par le drain introduit dans la fistule biliaire, montrent la voie biliaire principale dilatée et l'injection de cavités multiples dans l'aire hépatique, prédominant au niveau de la terminaison des canaux du lobe droit, sous la capsule ; le kyste le plus volumineux est médian et postérieur.

On décide une intervention d'anastomose cholédoco-jéjunale qui montre le foie un peu blanchâtre, avec des taches plus foncées, sans aucune saillie kystique ; mais certaines zones présentent une dépressibilité anormale et correspondent aux cavités. L'une d'elles est incisée et drainée. La radiomanométrie ne montre aucun obstacle sur les voies biliaires. On réalise tout de même une anastomose sur anse jéjunale exclue et une biopsie hépatique qui montre un parenchyme hépatique normal sans angiomatose biliaire ni fibrose dans l'espace porte. La paroi de la poche incisée, également prélevée, montre un épithélium biliaire et une couche conjonctive.

Les suites opératoires sont favorables, mais des crises douloureuses ou fébriles pures se reproduisent, coïncidant avec des poussées de rétention dans la poche la plus volumineuse. Cependant l'état général s'améliore considérablement et les crises s'espacent. L'enfant regagne son pays.

— *Biopsie hépatique* : la charpente mésenchymateuse du parenchyme hépatique paraît légèrement exagérée, surtout au niveau des espaces portes, mais elle respecte la structure générale de la glande et son ordination trabéculaire. Entre la trame de cette armature fibreuse et réticulinique, les cellules hépatiques apparaissent, ayant conservé en général leurs structures régulières et un aspect spumeux des cytoplasmes ; mais il faut remarquer que sur d'assez grandes surfaces de la coupe, les hépatocytes présentent des figures d'atrophie très particulière, la cellule perdant ses connections avec la trame de soutien, s'isolant dans la travée où font irruption les hématies des sinusoides dilatés et rompus. Ces images sont surtout observées dans la région qui semble sous-capsulaire (Docteur ETÈVE).

OBSERVATION N° 2

Monsieur Zer... présente, à l'âge de quarante-cinq ans, une crise douloureuse d'allure biliaire. La cholécystographie montre une lithiasse calcifiée du col vésiculaire. La cholécystectomie est réalisée sans contrôle per-opératoire des voies biliaires.

Mais les accès vont réapparaître, s'aggraver d'angiocholite et se rapprocher, sans cependant d'ictère ni de subictère. L'angiocholographie intra-veineuse objective une dilatation de l'hépatocolédoque et de sa branche gauche. Une cavité opacifiée par le produit de contraste, se projetant dans l'aire hépatique et communiquant avec le canal hépatique gauche, n'est pas remarquée par le chirurgien qui intervient de nouveau, réalise une radiomanométrie, qui montre des lacunes pseudolithiasiques du bas-colédoque, et une anastomose cholédoco-duodénale.

Les symptômes s'aggravent dans les suites de cette deuxième intervention : accès angiocholitiqùes se reproduisant tous les huit jours, mais l'ictère manque toujours.

C'est donc trois ans après le premier épisode que le malade est admis dans le Service. L'examen clinique ne montre ni hépato, ni splénomégalie ; la biopsie est normale. Par contre, la radiologie apporte des notions capitales :

Le cliché simple de l'aire hépatique révèle une bulle gazeuse volumineuse siégeant au niveau de la tache opaque déjà signalée. L'ingestion barytée sous morphine montre : la voie biliaire principale dilatée, sans calcul ; l'arbre biliaire du lobe droit, normal ; mais dans le lobe gauche, deux cavités séparées par des rétrécissements, et sur lesquelles sont branchés des canaux kystiques. L'une d'elles contiennent une lacune calculeuse. La baryte va demeurer dans les cavités et en réaliser de véritables moulages que de nouveaux clichés retrouveront un mois et demi plus tard.

La splénoportographie ne révèle aucune distorsion de la distribution portale dans le foie.

Une troisième intervention est donc entreprise : le lobe hépatique droit est strictement normal. Dans le hile, on perçoit un corps dur bloqué dans le canal hépatique gauche, au voisinage de la bifurcation, et une cavité d'allure kystique à sa gauche. Une hépatectomie gauche est réalisée.

L'examen de la pièce opératoire montre un canal hépatique gauche entièrement extériorisé, anormalement long et large, et siège d'une dilatation kystique. Il comprend deux segments : un segment proximal presque totalement obstrué par le magma calculeux fait de boue biliaire agglomérée par la baryte ; un segment distal de forme oblongue, large de 5 cm, long de 6 à 7 cm, à paroi blanche, lisse, qui est encombré de boue biliaire et de baryte.

La coupe frontale du lobe gauche montre, branchés sur le canal hépatique primaire, toute une série de canaux variqueux.

— *L'examen histologique* (Docteur ETÈVE) précise :

— que le canal primaire, très dilaté, a conservé son épithélium cylindrique et son armature de fibres élastiques. Son épaisseur est augmentée du fait d'une hypertrophie fibreuse sans infiltration inflammatoire spéciale (fig. 8) ;

— que les canaux secondaires, pénétrant dans l'épaisseur du foie, restent le plus souvent séparés du parenchyme par une coque fibreuse épaisse, et contiennent des formations cristallines organisées, ébauches de calculs. Le revêtement épithélial n'est pas toujours conservé et, dans la zone sous-épithéliale, on observe très fréquemment de gros infiltrats inflammatoires s'étendant dans toute l'épaisseur du tissu fibreux péri-canaliculaire ;

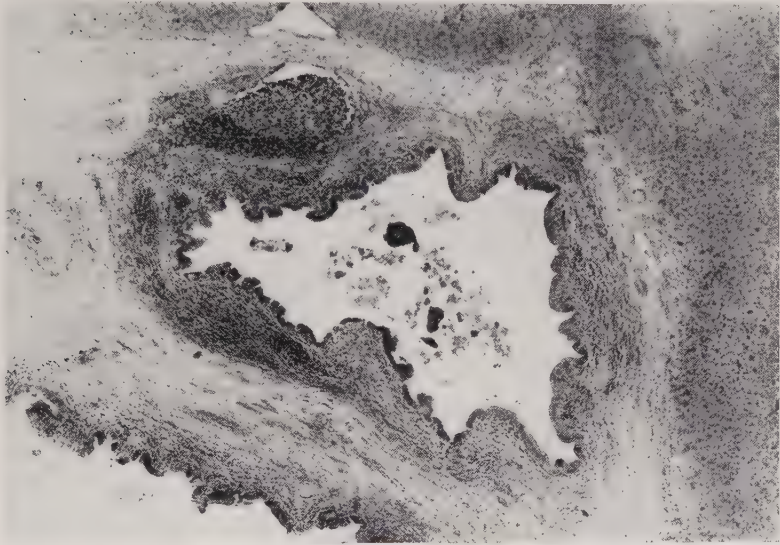


FIGURE 8 : Cas Zer... Détail d'un canal segmentaire. (Grossi 50.)

— l'absence de cirrhose, d'infiltrat inflammatoire, d'anomalie hépato-cellulaire et de remaniement architectural ; seulement une exagération des structures glissoniennes et un épaissement fibreux autour des branches des canaux hépatiques.

— *Evolution* : les suites opératoires, d'abord troublées par une broncho-pneumonie compliquée d'éventration, confirmeront ultérieurement la guérison complète du malade.

OBSERVATION N° 3

M. Pre..., soixante ans, entre dans le Service le 13 mai 1959 pour des crises d'angiocholite aiguës, particulièrement rapprochées, aboutissement d'une histoire vieille de quarante ans.

Cette histoire commence en 1920, un an après une typhoïde, par des crises d'angiocholite accompagnées de subictère survenant deux ou trois fois par an et se groupant en une dizaine d'accès sur huit jours environ. Cet état persiste jusqu'en 1947. Là survient une perforation d'ulcère duodénal et le chirurgien note, entre autres, un énorme foie descendant jusqu'à l'ombilic, dur, taché de blanc.

En 1950, les accès d'angiocholite reparaissent avec la même périodicité.

En 1958, on intervient car trois séries de radiographies des voies biliaires n'ont pu visualiser la vésicule, tandis que le cholédoque apparaît un peu dilaté : le chirurgien (Docteur AUDOUIN) découvre une volumineuse vésicule adhérente à un cystique très large. Il n'y a pas de calculs dans la vésicule. La cholangiographie per-opératoire montre un cholédoque très dilaté. Il n'y a pas de passages duodénaux. Une sphinctérotomie est réalisée car la papille, très volumineuse, fait saillie dans le duodénum. Ablation de trois micro-calculs cholédociens. Cholécystectomie.

Cette intervention entraîne une aggravation manifeste et le malade arrête toute activité : une crise d'angiocholite survient dans les suites opératoires et la fièvre se maintient à 39° durant neuf mois. Puis les crises se multiplient et atteignent le rythme de trois par jour.

A son entrée dans le Service, le malade est asthénique, son état général précaire. Les hémocultures restent négatives malgré les pics thermiques. La leucocytose est à 12.000 avec polynucléose.

Les radiographies permettent le diagnostic : en effet, les cholangiographies per-opératoires de 1958 montraient un aspect moniliforme des voies biliaires intra-hépatiques. Le même aspect se retrouve sur les clichés après ingestion de baryte au reflux conditionné par la sphinctérotomie. Enfin, spontanément, des lacunes gazeuses expliquées par la béance de la papille viennent signaler dans l'aire hépatique la présence de poches kystiques communiquant avec les voies biliaires.

Le diagnostic de dilatation des voies biliaires intra-hépatiques ainsi posé, il est décidé de supprimer chirurgicalement le reflux biliaire facteur d'angiocholite. Le Professeur COUNAUD intervient le 22 mai 1959 : le foie paraît normal mais la palpation découvre les dépressions caractéristiques qui prédominent à la face supérieure du lobe droit. Par ponction d'une des dilatations kystiques, on réalise l'injection des dilatations kystiques pour radiographie.

L'anastomose cholédoco-jéjunale sur anse montée améliore nettement le malade.

Mais les crises d'angiocholite reprennent et l'on décide d'intervenir directement sur les cavités kystiques : mise à plat de plusieurs systèmes cavitaires, colmatés ensuite par des tampons de gélatine et drainage. Les suites opératoires, d'abord favorables, voient ensuite s'installer une suppuration de la plaie, avec aggravation de l'état général. Une troisième intervention trouve un épanchement pleural purulent, plusieurs abcès pariétaux et une collection suppurée au niveau du foie. Le drainage de ces différents foyers de suppuration et tous les efforts pour enrayer leurs conséquences sur l'état général n'empêchent pas l'issue fatale.

— *A l'examen anatomique post-mortem* : le foie pèse 1.950 g. Découpé en tranches sériées de 0,5 cm d'épaisseur, il permet la reconstruction des lésions qui prédominent dans le lobe droit. Il s'agit de cavités de forme irrégulière, siégeant

sur le trajet des voies biliaires segmentaires qui ont un calibre normal entre les dilatations. Les cavités occupent aussi bien la région sous-corticale que la profondeur du parenchyme hépatique. Elles sont toutes cathétérisables à partir du canal hépatique depuis le hile et ont un contenu bilieux.

— Enfin l'*histologie* montre : l'absence de remaniement cirrhotique, des lésions parenchymateuses non spécifiques en rapport avec la suppuration qui a entraîné la mort, la présence de thrombi dans les capillaires biliaires distendus sur certaines plages lobulaires.

La paroi des kystes est faite d'un épithélium biliaire kystique. Tout autour des cavités et des canaux intra-hépatiques existe une densification du tissu fibreux comprenant de nombreuses cavités vasculaires et lymphatiques dilatées, et des cavités biliaires micro-kystiques dont certaines sont obstruées par un matériel amorphe teinté de bile.

Le rein droit pèse 220 g et montre des petits kystes en surface. Le gauche pèse 150 g.

L'*histologie* montre des lésions typiques de néphrospongieuse.

OBSERVATION N° 4

Madame Hir... est née le 22 juin 1912.

Dès les premiers mois de la vie, apparaissent des crises de coliques hépatiques fébriles, qui se répètent tous les quinze jours jusqu'à l'âge de quatre ans. Elles s'espacent ensuite, n'entravant nullement la croissance ; entre quatorze et vingt ans, les crises sont rares et espacées. Puis une nouvelle recrudescence survient, particulièrement depuis septembre 1962, coïncidant avec une vie faite de déplacements répétés au cours desquels la nourriture ne peut être surveillée.

En octobre 1962, les crises justifient une appendicectomie qui est suivie d'un épisode douloureux et fébrile (39°).

En janvier 1963, la douleur est extrêmement violente, pratiquement quotidienne et s'accompagne de vomissements, d'une fièvre à 38°5. Le malade a perdu 4 kg en quatre mois. Une cholécystographie orale et une cholangiographie intra-veineuse n'opacifient ni la vésicule ni les voies biliaires.

Le Docteur LAZEREW intervient le 4 février 1963 : le foie est plutôt violacé, parsemé de plaques présentant une ombilication grisâtre. À la palpation, on a l'impression de toucher des tumeurs hépatiques multiples allant de la grosseur d'une cerise à celle d'un pruneau. La vésicule biliaire ne semble pas enflammée, ne contient pas de calculs. Le carrefour hépatique semble induré.

On effectue l'ablation de la vésicule ; une cholangiographie per-opératoire montre un cholédoque volumineux sans passage oddien et de nombreuses cavités intra-hépatiques volumineuses, de 1 à 2 cm de diamètre.

Une cholédocotomie permet d'extraire un calcul noir, friable, de la grosseur d'une cerise. Introduction d'une sonde en T ; on excise sur le lobe gauche du foie, au bistouri électrique, une des tumeurs hépatiques décrites plus haut. La plaie est fermée par deux sutures en U.

Les cholangiographies post-opératoires par drain de Kehr montrent un cholédoque volumineux, très dilaté, mais de direction normale. Toutes les voies biliaires intra-hépatiques segmentaires sont considérablement dilatées. Le canal gauche est volumineux, arrondi, de 3 cm de diamètre, contenant de nombreuses images claires, arrondies, de 3 cm de diamètre, qui semblent être des calculins. Tous les canaux segmentaires droits sont moniliformes. Les dilatations atteignent 1 à 2 cm de diamètre.

L'urographie intra-veineuse montre un aspect typique de néphrospongieuse.

La malade est admise le 11 février 1963 dans le Service :

Les douleurs sont permanentes dans l'hypocondre droit et irradient dans le dos et vers l'épigastre. Anorexie, vomissements, fièvre à 39° complètent le tableau. Mais il n'y a ni ictère ni subictère. Par le drain s'écoule un liquide clair rappelant la bile blanche.

Bilan biologique :

- B.S.P. : 34 % de rétention à 45 mn.
- Vert d'indocyanine : 4,7 % à 45 mn.
- Cholémie : 8 mg %. Cholestérol : 1,91 g %. Lipides : 7 g/l. Protides : 75 g. Albumine : 53,6 %. Alpha₂ : 17,1 %. Gamma : 11,8 %. Thymol : 6 U.V. Hanger : ++++. Prothrombine : 63 %.
- Amylasémie : 100 U.A. Amylasurie : 565 U.A. Glycémie : 1,45.
- Urée : 0,20. Van Slyke : 78 %.
- Hématocrite : 38 %. Chlore : 97 mEq. Na : 133 mEq. K : 4,4. R.A. : 26,5 mEq.

L'étude de la bile de drainage montre (Docteur GAJDOS) des urobilinoïdes et de la biliverdine.

La bile contient par ailleurs un *alcaligenes fecalis*. Enfin, il existe une stéatorrhée (jusqu'à 15 g par vingt-quatre heures).

— *Intervention* (Docteur HEPP) le 12 mars 1963 : le foie est lisse et ne présente aucune saillie kystique. Il existe cependant des zones de capsulite. C'est la palpation du foie qui montre d'innombrables nodules disséminés sur tout l'organe, correspondant aux calculs précipités dans les cavités canalaïres dilatées. La palpation du foie révèle aussi des zones dépressibles correspondant aux ectasies canalaïres.

La radiomanométrie per-opératoire montre un gros cholédoque rempli de gros calculs, surtout dans sa portion inférieure. Comme il n'en existait pas sur les clichés post-opératoires, ces calculs sont donc descendus secondairement à partir du canal gauche. Il n'existe aucun passage oddien, même en hyperpression. Celle-ci entraîne au contraire l'opacification des ectasies canalaïres intra-hépatiques qui contiennent quelques images claires de calculs.

Le cholédoque est coupé transversalement, vidé de tous ses calculs. Anastomose sur anse jéjunale exclue. Prélèvement d'un fragment de rein par Menghini.

Suites opératoires : après une semaine d'ictère fébrile malgré les antibiotiques, on institue un traitement par colimycine qui fait disparaître ictère et infection.

La malade sort le 29 mars en excellent état.

— *Histologie* : on observe dans le parenchyme hépatique des formations kystiques de petite dimension, mesurant de 6 à 12 cm de diamètre, grossièrement

arrondies. Ces formations contiennent une quantité importante de pigments biliaires en masses amorphes, au milieu desquelles on observe des formations concrétées à structures stratifiées concentriques, correspondant à des micro-calculs. La bordure est constituée par un plan fibreux, épais, fait d'un conjonctif très serré, très dense, à disposition lamellaire. Dans ces plans capsulaires, on observe les coupes de branches biliaires dilatées ou étirées. On observe également de nombreuses dilatations vasculaires. Ces cavités sont bordées par un épithélium cubique assez régulier, mais souvent desquamé. Il n'y a pas trace, ni dans les kystes, ni dans la bordure scléreuse, d'infiltration inflammatoire.

Réactions	Parenchyme	Fibrose	Canaux
Glycogène	+++		+++
Amylase alpha	+		
Amylase bêta	+		
Lactico D.H.	++	+	+
Succino D.H.	+	-	+
Malico D.H.	++	+	+
ATP ase 6,3	-		
ATP ase 8,5	+		
ATP ase 9,4	+		
Sulfatase	++	+	++
Brachet R N A	++		
Brachet D N A			++
Bleu de Toluidine		++	+
Bleu Alcyan		++	
Phosphatase alcaline	-	-	-

TABLEAU VI. — Histochimie hépatique

Outre ces formations kystiques, les espaces porte de moyen et même de petit calibre sont le siège de lésions de même type, mais qui sont seulement ébauchées. On trouve en effet l'association de dilatations des canaux biliaires avec une hyperplasie de l'épithélium festonné, parfois même papillaire, et de dilatations angiomateuses importantes. Ces anomalies des canaux, que l'on observe dans la sclérose, paraissent liées à une dystrophie des voies biliaires des espaces porte de moyen et petit calibre. Les structures biliaires du lobule ou de la travée (canaux de Hering, capillicules trabéculaires) ne paraissent pas intéressées par la dystrophie. De plus, il faut souligner que la limite entre la fibrose de l'espace porte

et le parenchyme hépatique est tout à fait nette et qu'il n'y a aucune extension dans le parenchyme. Celui-ci présente d'ailleurs des images de travées et de cellules sensiblement normales.

Quant à la biopsie rénale, elle n'a pas intéressé les pyramides de Malpighi.

— *Histochimie* : l'ensemble des réactions effectuées sur le fragment biopsique de foie par le Docteur WEGMAN se trouve consigné dans le *Tableau VI*. Confrontés à l'histochimie d'un foie normal, ces résultats ne permettent aucune conclusion particulière. Il faut noter que le matériel utilisé ne comportait pas de canal segmentaire ectasique.

II. — LA FORME DISTALE

Elle se caractérise par la présence de dilatations isolées, saciformes, siégeant sur les canaux terminaux de l'espace porte, inter et sus-lobulaires : ce sont donc des kystes à topographie souvent sous-capsulaire, ne faisant pas saillie à la surface du foie, à contenu biliaire, et communiquant avec les voies segmentaires. Les grosses voies biliaires sont elles-mêmes respectées par le processus dysplasique.

Anatomiquement, le foie se présente donc comme parsemé à sa surface de petites formations verdâtres d'allure kystique. La coupe précise mieux la topographie électivement sous-capsulaire des dilatations, mais révèle quelques ectasies situées dans la masse du parenchyme (*fig. 9 et 10*).

L'histologie montre la paroi des formations kystiques, tapissée d'un épithélium biliaire cubique ou aplati, et bordée d'une bande fibro-conjonctive dense. C'est dans cette atmosphère fibreuse que l'on peut retrouver quelques formations biliaires microscopiques.

L'important est qu'il n'existe aucune fibrose à distance, aucune distorsion cirrhotique de l'architecture du foie.

Ces données expliquent parfaitement la latence absolue de cette malformation : ni angiocholite, ni ictère, ni hypertension portale, ni insuffisance hépatique ne viennent trahir les modifications qui affectent l'anatomie de ce foie ; et c'est une découverte d'endoscopie d'abord, d'autopsie ensuite.

Notons que dans notre cas, nous n'avons malheureusement aucune notion de l'état histologique des reins qui, macroscopiquement, étaient petits mais d'aspect normal.

L'enquête génétique n'a pas été faite.

En dehors de l'observation personnelle que nous rapportons ici, nous n'avons trouvé dans la littérature qu'un cas, peut-être voisin :

c'est celui rapporté par R. CASTELLI qui décrit, sur un foie d'autopsie, des images verdâtres de la taille d'une noix, apparaissant en surface et retrouvée à la coupe. La paroi comporte une couche conjonctive et un épithélium biliaire parfois desquamé. Le contenu est bilieux, donc les kystes sont communicants.

Cependant, CASTELLI décrit une prolifération vasculaire que nous ne retrouvons pas dans notre cas.

OBSERVATION

Monsieur Lav..., quarante-neuf ans, est admis dans le Service pour des troubles digestifs peu spécifiques (anorexie, vomissements, douleurs) et une atteinte de l'état général. L'examen clinique perçoit une masse de l'hypocondre droit. Le lavement baryté montre trois rétrécissements néoplasiques sur le cadre colique. Une laparoscopie révèle l'existence de masses péritonéales dures et grosses dont une, très volumineuse, sous le foie. Le foie n'est pas très gros, déborde cependant le rebord costal. La teinte claire de sa surface est parsemée de taches blanches lenticulaires, certaines plates, d'autres surélevées sur un fond lisse au niveau du lobe gauche, vallonné sur le lobe droit. On trouve également sur les deux lobes des taches brunes de petite taille, de consistance plutôt ferme, certaines ayant un aspect solide, d'autres peut-être plus liquides.

Les examens biologiques donnent : B.S.P. : 15 mn : 46 % ; 45 mn : 26 %. Electrophorèse : hyper α_2 globulinémie. Tests de floculation : Hanger et Mac Lagan normaux. Cholémie : 22 mg. Cholestérol : 1,55 g. Lipides : 5,5 g. Coagulation normale. N.F. : 4.000.000 G.R., 5.200 G.B., V.S. 38-76. Ponction d'ascite : liquide Rivalta ++. Protides : 37 g. Culot hématique.

Le diagnostic de cancer métastasé sera confirmé cinq mois plus tard par l'examen anatomique : l'abdomen contient une assez grande quantité d'ascite louche. Il existe une carcinose péritonéale envahissant toute la cavité abdominale. L'épiploon est dur, cartonné, adhérent au côlon sur lequel il provoque plusieurs strictures (transverse et cæcum). La masse néoplasique enserre entièrement l'estomac. La vésicule est également prise dans la masse néoplasique qui paraît provenir du pancréas.

Le foie (1.450 g) est de teinte et de consistance à peu près normales. Il présente une espèce de tatouage noir à sa surface sous forme de petites taches irrégulières et séparées. A la coupe, ces taches se révèlent être des ectasies pseudokystiques pleines de bile sous tension, siégeant sous la corticalité. Il en existe également dans la masse hépatique (*figures 9 et 10*).

Le pédicule étant entièrement envahi, il est impossible de retrouver le cholédoque.

Les surrénales sont prises dans la masse cancéreuse. Les reins sont petits mais normalement conformés. Rate normale, petite.

Dans le thorax : rien de notable, sinon un gros caillot blanc dans l'oreillette et le ventricule droit.

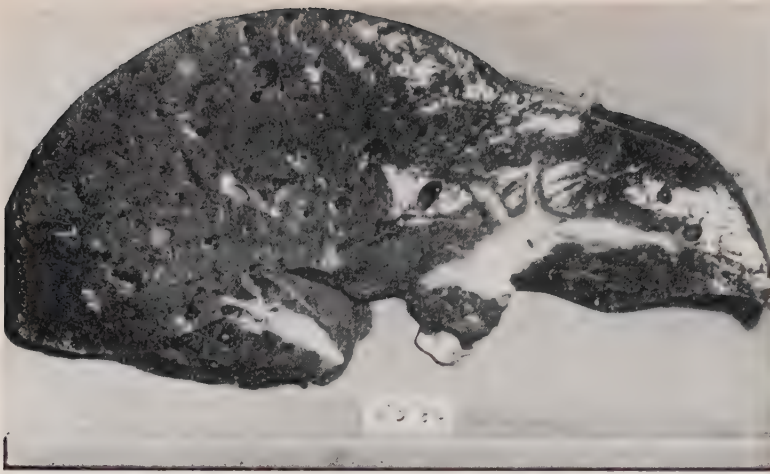


FIG. 9: Cas Lav...

Coupe frontale du foie. Multiples cavités pleines de bile disséminées dans le parenchyme

FIG. 10: Cas Lav...

La moitié supérieure de la vue figure la face supérieure du foie, la partie inférieure la tranche de section : on distingue parfaitement les ectasies biliaires sous-capsulaires remplies de bile.

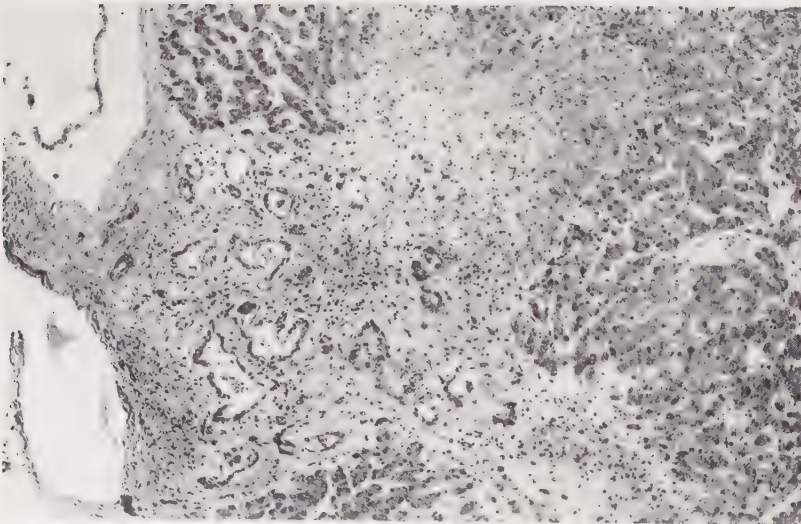
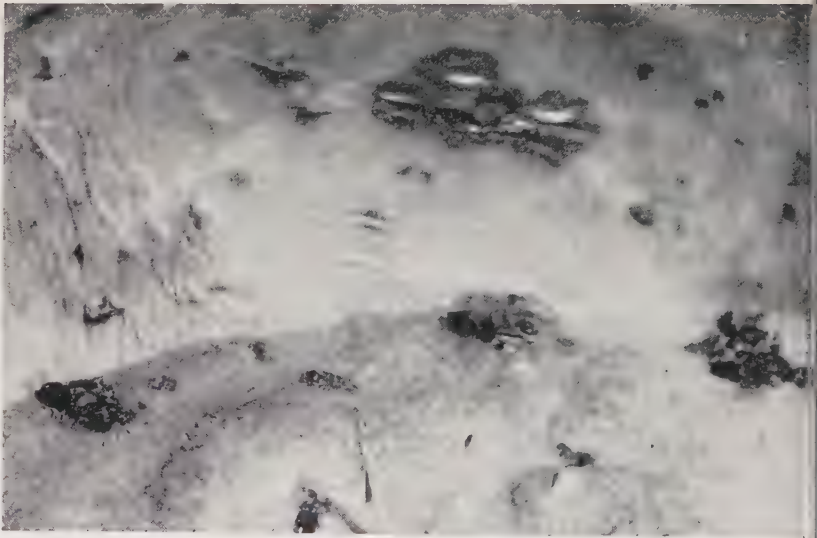


FIG. 11: Cas Lav...

Aux ectasies biliaires macroscopiques (à gauche) s'associent des complexes microscopiques au sein d'un stroma conjonctif richement cellulaire.

(Grossi 100)

— *Histologie* : les coupes histologiques du parenchyme montrent une série d'ectasies importantes, kystiques, des voies biliaires, surtout marquées dans la région capsulaire et sous-capsulaire. On ne retrouve pas de formation au niveau de tous les espaces portes. En effet, le plus grand nombre de ceux-ci ont une structure normale. Ces formations kystiques sont dépourvues de contenu biliaire figuré sur les coupes. Elles sont bordées d'un épithélium simple, cubique ou aplati, qui est doublé d'un petit plan de sclérose dans lequel on trouve parfois l'ébauche de petits systèmes de cholangiomes bénins (*fig. 11*).

La topographie du parenchyme reste normale, sauf une réaction cellulaire diffuse des sinusoides.

III. — LA FORME ASSOCIEE A UNE FIBROCHOLANGIOMATOSE

Ici, les lésions anatomiques participent de l'un et l'autre syndrome, et nous retrouvons intriquées les modifications des grosses voies biliaires qui font l'unité de la maladie de J. CAROLI, et celles des petits espaces portes décrites par AUVERT et Mlle GRUMBACH. Dans sa thèse, V. CORCOS passe en revue huit observations de semblable association : l'anatomie macroscopique montre un foie d'allure extérieure cirrhotique, le plus souvent grenu, dur ; dans certains cas, apparaissent à sa surface les dépressions caractéristiques de dilatation sous-corticale des voies biliaires. La coupe trouve en règle des ectasies à contenu biliaire tout à fait comparables à celles observées dans la forme pure ; l'observation de KERR nous paraît cependant peu démonstrative à cet égard. Il est à noter que seule l'observation de GUENIN ne se termine pas par un protocole d'autopsie, le malade ayant survécu.

Quant au cholédoque, il est dilaté dans deux cas (GRUMBACH, DE FERRON).

• LES LÉSIONS HISTOLOGIQUES :

1° Les petits espaces porte sont le siège d'une prolifération des petits canaux biliaires, souvent dilatés, à contenu biliaire. La fibrose, majeure, peut rester limitée à ces espaces, dont l'extension est alors considérable ; mais elle s'étend souvent en larges bandes périlobulaires et peut même dissocier le parenchyme. Certains auteurs (DE FERRON), signalent également des modifications portant sur les vaisseaux au sein de l'espace porte : nous avons évoqué ce problème dans un autre chapitre.

Dilatation des voies biliaires segmentaires : forme III
(associée à une fibro-cholangiomatose). Observation de la littérature

AUTEURS	AGE	SEXE	CLINIQUE	BIOLOGIE	ANATOMIE PATHOLOGIQUE				REINS
					CHOLEDOQUE	VESSICULE	VB SEGMENTAIRES	FIBROCHOLANGIOMATOSE	
GRUMBACH (1954) BOURILLON AUVERT	5	M	Splénomégalie. Hépatomégalie Ascite. Circulation collatérale. Hématémèse et mœlena	Hypersplénisme ESP normale Galectosurie normale	Dilaté, se termine en radis	Volumineuse	Dilatations ampullai- res multiples, en chapelet	Typique	Multiplication et dilata- tion des images calicellées Néphrospongieuse probable
BOQUIEN (1958) LEGER GUYET	10	M	Hépatosplénomégalie Circulation collatérale Douleurs abdominales Hématémèse. Mœlena	Floculation + Clearance ESP normale	Très difficilement perméable	Enflamée Blanchâtre Épaisse	Dilatations kystiques communiquant avec les V.B.	Typique	Normaux
VIC DUPONT (1958) MIGNOT HALLÉ	23	M	Poussées fébriles et douleursuses de l'hypo- condre droit. Hépatosplénomégalie. Ascite. Subicète	Floculation + Sérines basses Prothrombine : 42 %	Normal	Normale	Dilatations monili- formes injectées par les V.B. dans le lobe droit	Typique quoique peu conjonctive	Normaux
BEAU (1960) PREVOT MANCIAUX GUENCI	5	M	Épisodes hyperfébriles et dououreux hypochondre droit. Hépatomégalie. Circulation collatérale	Floculation + Sérines normales Temps de Quick 14 % Cholest.: 1,75	?	?	Dilatations kystiques communiquant avec les V.B.	Typique	Fas de kystose
KERR (1961) HARRISON SELWACK MILNE-S-WALKER	2 ½	F	Hépatomégalie. Ictères Splénomégalie. Ascite. Circulation collatérale	Clobulines Album 2 et Béta augmentées Floculation - Phosphatases augmentées	Normal	Normale	Une dilatation kystique du lobe gauche communi- que avec les V.B. Distension des canaux du lobe droit	Typique	Normaux
DE FERON (1961) KERNELSS GOREFF JULIEN	3	M	Hépatomégalie. Hématémèse et mœlena Angiocholite	Proconvertine diminuée. Epreuves hépatiques normales	Dilaté	Grosses. Tendues Blanchâtre Épaisse	Dilatation en boule communiquant avec les V.B.	Typique	Néphrospongieuse ou reins polykystiques
LAMY (1961) NEZELOF JAMET DRESCH	3	M	Hépatosplénomégalie. Ascite. Circulation collatérale. Diabète insipide. Hypospéadies. Ectopie testiculaire. Hernie inguinale	Tests hépa- tiques normaux. Coagulation normale	Normal	Volumineuse	Dilatations kystiques communiquant avec les V.B.	Typique	Néphrospongieuse probable à minima
GUENIN (1963) BENHAMOU VIGNALOU	26	M	Poussées fébriles. Ictère	Floculations normales. Prothrombine : 55 % K BSP : 0,077	Normal	Très volumineuse	Dilatations kystiques communiquant avec les V.B.	Typique	Néphrospongieuse

2° Les grands espaces porte montrent les ectasies des voies biliaires de gros calibres, telles que nous les avons décrites dans la forme pure, avec leur paroi épithéliale et fibreuse, avec l'éventualité de lithiase, avec le retentissement sur le parenchyme voisin d'une angiocholite fréquente. Quant à l'extériorisation clinique de cette association syndromique, elle ne se fait pas de façon univoque : tantôt l'hypertension portale domine le tableau (GRUMBACH, BOQUIEN, KERR, DE FERRON, LAMY) : elle peut alors rester isolée, mais dans deux cas (GRUMBACH, DE FERRON), une première intervention chirurgicale paraît déclencher les manifestations infectieuses favorisées par l'ectasie des grosses voies biliaires, révélant ainsi cette dernière.

Ailleurs, c'est l'angiocholite qui se manifeste seule (GUENIN, BEAU), la fibrocholangiomatose restant latente et découverte d'histologie.

* *

Pour achever d'unifier ce chapitre et à côté de la lésion constante des voies biliaires qui en est le pilier, il serait séduisant de retrouver une malformation rénale constante et univoque : malheureusement, les données anatomiques concernant le rein restent fragmentaires et pas toujours aisées à classifier. C'est ainsi que sur nos observations de forme pure, une seule comporte des documents histologiques, apportant la notion de cavités tubulaires ectasiques siégeant dans la médullaire, et caractéristiques de la néphrospongieuse. Une deuxième observation (*obs. n° 4*), apporte des documents radiologiques avec injection des voies excrétrices urinaires, très suggestifs de cette même anomalie.

Parmi les cas que nous avons rangés dans la forme mixte, deux font état de reins histologiquement normaux (KERR, BOQUIEN); deux autres (VIC DUPONT, BEAU), d'examens macroscopiques négatifs. DE FERRON décrit, dans des reins augmentés de volume, de nombreux petits kystes corticaux et médullaires; LAMY, des ectasies dans un parenchyme peu remanié; enfin, dans l'observation de GUENIN, l'urographie est tout à fait suggestive de néphrospongieuse. Enfin, il est intéressant de signaler qu'une seule observation comporte d'autres malformations associées (LAMY) : hypospadias, ectopie testiculaire, hernie inguinale bilatérale, tumeur du plancher du troisième ventricule.

CHAPITRE IV

LES COMPLEXES DE MEYENBURG DU FOIE POLYKYSTIQUE

OBSERVATION

Madame Sim..., soixante-quatre ans, vient consulter dans le Service en 1964 pour des pesanteurs de l'hypocondre droit ; l'état général ne paraît pas altéré.

L'examen clinique révèle une hépatomégalie irrégulière, non douloureuse, et dont la consistance n'est pas dure. La laparoscopie montre un gros foie dont la surface est déformée par de nombreuses saillies kystiques à reflet bleuté, tendues, qui signent le diagnostic de foie polykystique.

Cette malade revient deux ans plus tard après un ictus ; les troubles de la conscience sont majeurs et il existe une hémiplégie droite manifeste. Le décès survient peu après.

— *L'examen anatomique* retrouve le foie polykystique dont les faces sont parsemées de vésicules translucides arrondies, de taille variable, allant jusqu'à la grosseur d'une noix. Ces kystes sont remplis de liquide clair. La coupe montre une énorme formation kystique arrondie qui occupe presque tout le lobe droit, tandis que le reste du foie est criblé de kystes plus petits.

Les deux reins sont bosselés par des formations kystiques allant de la taille d'une noisette à celle d'une orange pour le plus gros, qui occupe le rein droit.

La rate est petite.

L'examen du cerveau montre un ramollissement de topographie F3, en rapport avec une thrombose complète de la sylvienne gauche sur 2 cm, juste avant son épanouissement. Il existe également deux micro-méningiomes appendus à la face interne de la dure-mère.

— *Histologie hépatique* : présence d'un kyste biliaire bordé d'un épithélium cubique, aplati, formé de plusieurs cavités avoisinantes de taille inégale, qui apparaissent développées dans le plan capsulaire glissonien, lequel est considérablement épaissi.

Le parenchyme de la région sous-capsulaire voisine du kyste est le siège d'importantes lésions dues à la compression de voisinage : atrésie des travées, dilatation des sinusoides, congestion vasculaire importante, petite stéatose. Plus à distance, les espaces porte, nettement séparés du kyste, montrent que les canaux biliaires sont bordés d'un épithélium hautement cylindrique hyperplasique. On y observe également quelques figures micro-kystiques de petites branches biliaires, dans l'ensemble dépourvues de bile.

I. — COMMENTAIRES

De l'examen histologique d'un tel foie polykystique, deux pôles d'intérêt ressortent nettement dans l'optique particulière où nous avons placé cette étude : ils se situent dans la paroi du kyste et dans les espaces porte, là où apparaissent des formations biliaires surnuméraires modifiées dans leur calibre. De nombreux auteurs ont déjà insisté sur ces modifications microscopiques, et leur rôle dans la génèse des kystes macroscopiques, leur origine, sont encore l'objet de désaccords profonds.

Dans la paroi des kystes, et plus exactement dans la couche la plus interne de cette coque conjonctive qui entoure l'assise épithéliale interne tapissant la cavité kystique, s'observent en effet, au milieu d'un tissu conjonctif richement cellulaire, un certain nombre de petites formations micro-kystiques, tubulaires, ou aplaties, revêtues d'un épithélium biliaire tout à fait comparable à celui qui revêt les gros kystes voisins.

Parfois, ces cellules biliaires se groupent pour réaliser un amas dense, sans lumière visible, et correspondant sans doute à la coupe tangentielle d'une formation canalaire. La signification de ces cavités prête à deux interprétations : s'agit-il, comme le pensent NINARD, LENORMAND, d'une série de diverticules étroits, évaginations de la grande cavité kystique voisine, qui représentent une zone de prolifération responsable de la croissance du kyste ? Ou bien faut-il n'y voir que des microkystes distincts et isolés, ébauches n'ayant pu atteindre un développement considérable par suite de la croissance abusive de formations semblables voisines qui, elles, ont abouti au stade de kyste macroscopique ? Un seul argument permettrait de trancher entre deux hypothèses qui paraissent plausibles l'une et l'autre ; la reconstruction du trajet de ces diverses formations à partir de coupes sériees.

Quant aux formations biliaires présentes dans l'espace porte, et parfois en plein parenchyme, elles nous amènent à retracer l'histoire des fameux complexes de MEYENBURG.

Dès 1906, MOSCOWITZ décrivait dans le foie polykystique l'existence de canaux biliaires aberrants, rassemblés en groupes plus ou moins nombreux dans les espaces portes normaux (il en comptait jusqu'à 12) et même en plein parenchyme, formant alors des îlots et s'entourant de tissu conjonctif. Ces petites formations prennent l'aspect des canaux biliaires normaux de l'espace porte ou affectent un type moins différencié, rappelant ce que l'on observe dans la

cirrhose. Ces canaux peuvent être dilatés, de forme variable. Cet auteur suit par coupes sériées ceux qui siègent dans le parenchyme et les voit constamment aboutir aux espaces portes : il insiste sur le fait qu'ils ne contiennent pas de bile.

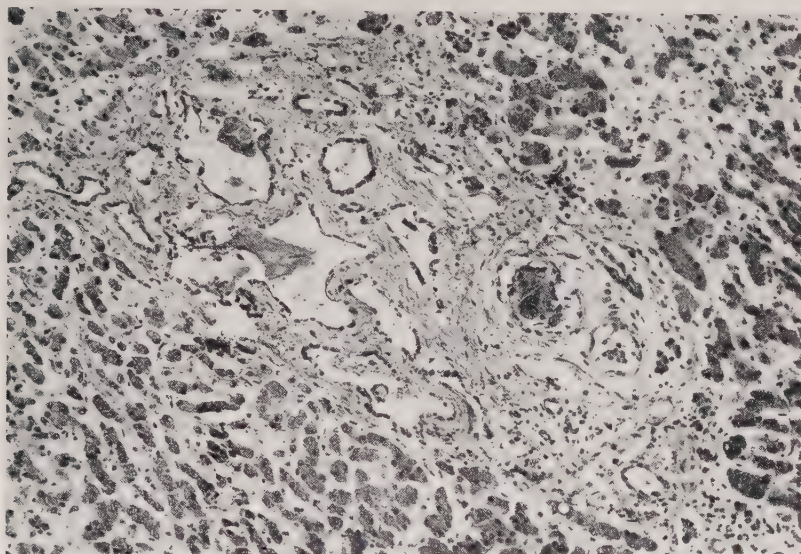


FIGURE 12: *Cas Sim...* Type de complexe de Meyenburg dans un foie polykystique. (Grossi 100.)

En 1918, VON MEYENBURG reprend cette étude grâce à des coupes sériées. Il objective de même les petits groupes de cavités parfois ectasiques, entourés d'un tissu conjonctif et siègeant aussi bien en plein lobule hépatique que dans les régions proches des espaces portes. Il décrit ainsi par endroits 3 à 25 cavités, tapissées d'un épithélium cubique ou plat, jamais cylindrique ; l'aspect en est très variable, arrondi, étoilé ou irrégulier ; ces cavités sont vides pour les plus petites ou comblées d'un matériel amorphe rose-bleu à l'éosine et gris-jaune au giemsa, présentant parfois des stratifications concentriques et radiaires. Parfois le contenu est formé d'amas brun-jaunâtre (mais la réaction de Gmelin y est négative).

Le tissu conjonctif d'enveloppe est pauvre en cellules et se perd soit dans le lobule, soit dans l'espace porte voisin. Mais les cavités peuvent être isolées dans le tissu hépatique sans atmosphère conjonctive. MEYENBURG observe que ces formations ne représentent pas la section d'un certain nombre de canaux biliaires dilatés, mais les digitations d'une seule cavité à contours tourmentés. Ces cavités ne paraissent pas en communication avec les voies biliaires mais entrent en relation avec les travées cellulaires hépatiques, soit directement, soit par l'intermédiaire de formations rappelant le passage de Hering. Dans certains cas, une partie de la paroi de telle cavité se trouve formée par des cellules typiquement hépatiques, tout au moins par leur comportement tinctorial. A ce niveau, MEYENBURG observe des transitions progressives du type cellulaire hépatique aux cellules biliaires.

Depuis ces travaux, on désigne les formations canalaire aberrantes sous le nom de complexes de MEYENBURG.

Ces complexes de MEYENBURG, qui avaient été également observés par VON HIPPEL (le premier semble-t-il) et BORST, font l'objet d'une étude particulièrement attentive de MELNICK : sur 70 cas, il retrouve 29 fois les images spécifiques grâce à l'examen d'un grand nombre de coupes sériées ; il remarque que, parfois, seule une coupe peut être démonstrative et en conclut que l'examen de divers fragments hépatiques permettrait d'améliorer le pourcentage qu'il obtient.

Ces formations d'allure biliaire, anormales par leur nombre, par leur morphologie, et parfois par leur siège ectopique, rappellent cependant, lorsqu'elles occupent un espace porte au tissu conjonctif densifié, ce que l'on observe dans la fibrocholangiomatose : un point apparaît donc capital pour la différenciation morphologique : c'est de préciser leurs connexions avec les voies biliaires excrétrices normales. Ce problème se pose également pour les kystes macroscopiques : il semble bien prouvé que ces derniers sont indépendants et fermés de toute part ; en effet, leur contenu ne présente en règle aucun des caractères de la bile et l'on n'y trouve que rarement trace minime de ses composants : ce dernier fait, comme la présence exceptionnellement signalée d'un contenu bilieux, peut d'ailleurs aisément être rapporté à l'englobement ou à la rupture d'un canalicule biliaire dans le kyste, tout comme s'explique la présence de débris hématiques par effraction sanguine (LE NAOUR, LECENE, CHARRIER, SCALONE). D'autre part, l'angiocholégaphie n'injecte jamais les cavités kystiques. (Cependant dans l'observation LE NAOUR, l'injection de produit opaque par le drain intra-kystique opacifie les voies biliaires et plusieurs kystes : mais l'observation n'est pas formellement classée foie

polykystique). BEALE (cité par MOSCOWITZ) n'a pu réussir à injecter les kystes hépatiques par la voie biliaire principale.

Quant aux petits canaux surnuméraires, présentent-ils les mêmes caractères d'exclusion par rapport aux voies biliaires ?

Le seul argument formel est, à partir de coupes sériées, la reconstruction du trajet de ces canaux ; MOSCOWITZ, sur de telles coupes, a pu suivre leur trajet qui, à partir d'un point situé en plein parenchyme, l'a toujours mené jusque dans les espaces portes. Mais il n'ose, en l'absence d'injection, décider s'il y a ou non communication avec les voies biliaires excrétrices.

VON MEYENBURG, nous l'avons vu, fait de ces formations les prolongements digitiformes d'une cavité unique, indépendante des voies excrétrices et occupée par une substance différente de la bile.

Le contenu des néo-canaux peut en effet représenter un élément d'orientation ; GARSAX trouve dans les canaux surnuméraires une substance vaguement granuleuse, légèrement colorée en jaune et, dans quelques cavités dilatées, des blocs de boue biliaire brunâtre. DEMANTKE, de même, voit des kystes microscopiques comblés par une matière granuleuse, mal colorée par les réactifs. MOSCOWITZ observe dans les canaux en excès un matériel granuleux éosinophile sans pigments biliaires. MELNICK affirme enfin l'absence de bile dans les canaux qu'il observe.

Ainsi l'exclusion de certains complexes canaux paraît-elle probable. Mais il semble que de nombreuses formations biliaires surnuméraires ont gardé leurs communications avec les voies excrétrices. S'agit-il d'un processus isolant progressivement certains canaux biliaires, ou d'un état anatomique primitif : le problème ne nous semble pas résolu.

Dès que l'on entreprend de situer les complexes de MEYENBURG (et partant le foie polykystique), dans la grande famille des états dysplasiques affectant les voies biliaires, l'on se trouve contraint d'envisager certains points qui nous éloignent de l'anatomie pathologique : ainsi en est-il des aspects étiologiques et pathogéniques de la question.

Mais commençons par rechercher quelles lésions sont susceptibles de s'associer au foie polykystique : il s'agit avant tout de kystose rénale.

DAVIES note 152 fois l'association de foie et de rein kystiques (dans une revue de 241 cas de foie polykystique). HENSON et Coll. 10 fois pour les 29 cas de la Mayo Clinic ; COMFORT, 13 sur 24 ; MELNICK, 35 sur 70 et POINSO en relève 120 sur 224 cas. Inversement,

RALL et ODEL, étudiant 46 observations anatomiques de rein polykystique, retrouvent 15 fois des lésions kystiques dans le foie.

Il s'agit d'une dégénérescence kystique étendue aux deux reins, occupant la presque totalité du parenchyme, et tout particulièrement la zone corticale. Les gros kystes sphériques sont à point de départ tubulaire, mais il existe de nombreux glomérules hyalinisés et une densification du tissu conjonctif. L'ensemble peut donner une augmentation considérable du volume des reins avec la déformation caractéristique de leur surface. L'examen radiologique permet d'objectiver les anomalies de forme et de direction des cavités caliciennes.

La localisation rénale apporte une note péjorative au diagnostic de maladie polykystique ; et 24 des 70 malades de MELNICK meurent dans l'urémie, tableau terminal de la grande insuffisance rénale qu'engendre souvent le rein kystique.

Les autres organes sont très rarement touchés par le processus : citons les kystes du pancréas, de la rate, de l'utérus, du péritoine, de la thyroïde, de l'ovaire, des parathyoïdes.

L'incidence des autres anomalies réputées congénitales est également marquée ; citons encore MELNICK et ses 70 observations avec : diverticules divers : 10 ; anévrysmes artériels cérébraux : 4 ; uretère double : 2 ; rein en fer à cheval : 1 ; communication inter-ventriculaire : 1 ; troncus arteriosus : 1 ; anévrysme coronarien : 1 ; aorte bicuspidé : 1.

II. — FREQUENCE ET ETIOLOGIE

1) *La fréquence* apparaît faible mais non négligeable à l'énoncé des chiffres suivants : ACKMAN et RHEA (cités par CLAGETT) : 11 cas sur 6 141 autopsies. SOUTH et HAUG : 1 cas sur 3 362 autopsies et 1 sur 4 782 laparotomies ; MELNICK : 70 cas correspondant au rapport de 1 pour 687 autopsies.

2) *Le sexe* : il est classique de noter la grande prédominance dans l'élément féminin de la population : HENSON et GRAY : 23 femmes pour 6 hommes ; LENORMAND et CALVET : 98 femmes pour 22 hommes. Cependant, MOSCOWITZ ne trouvait aucune prédominance de sexe et il en était de même pour GARSAX et MELNICK, ces statistiques portant cependant sur des séries importantes.

3) *L'âge* : il ne donne en fait que le moment où, pour une raison quelconque, le foie polykystique cesse d'être latent : POINSO situe la fréquence maximale entre 40 et 50 ans, MELNICK entre 40 et 80 ans. Insistons sur l'éventualité des formes néo-natales.

4) *Incidence familiale* :

- HENSON et GRAY trouvent parmi leurs 29 malades, 8 fois une histoire familiale évocatrice de polykystose, mais une fois seulement la certitude d'un foie polykystique dans la fratrie.
- BARRE et PAOLAGGI, dans la famille d'une femme porteuse d'un foie kystique, découvrent : des kystes prostatiques chez le père, des kystes ovariens chez une sœur, des kystes rénaux chez une autre sœur.
- enfin POINSO cite quelques cas familiaux apparemment héréditaires qu'il trouve dans la littérature.

Ces données, pour être seulement fragmentaires, n'en sont pas moins fort passionnantes.

III. — PATHOGENIE

Les différents auteurs qui se sont intéressés à la pathogénie du foie polykystique ont suggéré un certain nombre d'hypothèses parmi lesquelles : l'obstruction calculeuse des voies biliaires (VIRCHOW); l'isolement des canaux biliaires par un processus inflammatoire (FORSTER, MIHALKOWICZ); l'atrophie dégénérative d'ilots hépatiques (BEALE, PILLIET); un processus néo-formatif de type tumoral (VON HIPPEL, MOCHOWSKI et JANOWSKI, SABOURIN); l'intervention d'un facteur mal-formatif congénital : cette dernière théorie a suivi les hypothèses de RIBBERT concernant le rein polykystique ; elle fut soutenue par STILL qui suggère la persistance de cellules embryonnaires groupées en ilots tubulaires, se dilatant par accumulation liquidienne.

BORST considère l'éventualité d'une asynergie dans la croissance des tissus conjonctifs et épithéliaux aboutissant à isoler du système biliaire quelques néo-canaux dont la croissance secondaire produirait les kystes et les canaux intra-parenchymateux.

BORRMANN émet une hypothèse analogue avec un rôle actif dévolu au tissu conjonctif.

MOSCHOWICZ, tout en rapportant les différentes conceptions antérieures, pense que des canaux biliaires aberrants, congénitaux, non vecteurs de bile, subissent une obstruction précoce, congénitale et une dilatation kystique. Il s'élève contre la conception que les canaux ectopiques surnuméraires sont néoformés.

Pour LEGENDRE et GARSAX, le point de départ serait une lésion survenant au cours de la vie embryonnaire, provoquant le développement du tissu scléreux dans les espaces portes, et la genèse de néo-canaux dont certains se groupent, se distendent pour former les

angiomes biliaires, et d'autres se transforment en kystes volumineux, soit par simple dilatation, soit par disparition des ponts de tissu interkystique (cependant, ils n'excluent pas l'éventualité d'une prolifération épithéliale de type bénin, idée qu'avait émise CLAUDE en 1896).

Rappelons les travaux de VON MEYENBURG qui, outre le complexe qui porte son nom, observe des faits de passage morphologique suggérant la transformation des hépatocytes en cellules biliaires.

Après BLUM et MULLER, MELNICK vient confirmer les travaux du pathologiste allemand ; il retrouve les complexes de MEYENBURG avec une certaine fréquence et surprend des aspects histologiques suggérant la transformation d'hépatocytes en structures tubulaires :

« A la périphérie de ces amas de canaux biliaires, voisins du parenchyme hépatique, on peut voir nombre de ces canaux se former à partir de l'extrémité des travées cellulaires hépatiques. « La disposition qu'elles affectent en cet endroit consiste en bourgeons allongés assez voisins des passages biliaires. Après séparation des travées hépatiques, ils peuvent se segmenter. Parfois, deux ou trois canaux adjacents paraissent s'unir entre eux. Ils peuvent ensuite s'incorporer à un grand complexe de MEYENBURG où ils tendent à se dilater et devenir arrondis ou ovales, quoique généralement un peu irréguliers. Dans cette situation, ils paraissent continuer à proliférer. »

MELNICK parvient également à identifier les éléments cellulaires grâce aux colorations de MALLORY et BENSLEY pour les mitochondries qui marquent bien la différence entre les cellules hépatiques où les mitochondries sont nombreuses et les cellules biliaires qui en sont dépourvues ; à leur jonction, il existe une diminution graduelle des mitochondries dans les cellules hépatiques sur une longueur de 5 à 6 cellules dans la travée hépatique ; ailleurs, la transition peut être brutale ; dans ces régions de transition brutale, il n'y a plus de communication entre lumière canalaire et capillicules hépatiques : MELNICK interprète ces images comme un stade tardif de la néo-formation des canaux. Ces néo-canaux, par ailleurs, ne possèdent pas dans leur lumière le matériel P.A.S. positif que l'on trouve dans les canaux inter-lobulaires. Ainsi, MELNICK apporte-t-il des preuves fort convaincantes de la genèse des complexes de MEYENBURG à partir des travées hépatiques et de leur exclusion de tout le système biliaire. Cette transformation ne manque pas de poser des problèmes ardues : s'agit-il d'un phénomène général survenant en certaines circonstances pathologiques au cours de la vie adulte (et il faudrait alors en tenir compte dans l'interprétation non seulement du foie polykystique, mais de toutes les affections comportant genèse de néo-canaux dans le foie), ou bien d'un processus particulier survenant dans certains foies à

partir de cellules ayant gardé leur potentialité embryonnaire et qui seraient le substratum même de la malformation ?

Quoi qu'il en soit, et en faveur de la théorie dysembryoplasique, on cite volontiers :

- les rares observations de polykystose familiale ;
- l'association très fréquente, soit à un rein kystique, soit à une anomalie, kystique ou non, d'autres organes ;
- la possibilité de formes néo-natales.

Et en majorité les auteurs modernes s'accordent sur l'origine malformative du foie polykystique ; quant au mécanisme de la formation des kystes, ces auteurs invoquent soit la persistance de canaux embryonnaires secondairement dilatés et exclus, soit l'absence de jonction entre les deux segments de l'arbre biliaire au niveau des canaux de Hering.

Citons enfin BARRE et PAOLAGGI qui distinguent, dans la genèse des kystes, le rôle particulier de l'ébauche caudale embryonnaire, du stroma fibreux intra-hépatique et du système capsule-ligament suspenseur qui peuvent rester isolés ou s'associer pour donner les aspects différents de la maladie kystique.

CHAPITRE V

LA PROLIFERATION DES CANAUX BILIAIRES EN EXPERIMENTATION

La prolifération des canaux biliaires de petit calibre est un phénomène couramment observé en expérimentation animale. Les méthodes sont nombreuses et utilisent soit des produits toxiques, parmi lesquels le tétrachlorure de carbone, les alcaloïdes du *senecio*, les dérivés azoïques, l'éthionine, la thioacétamide, le manganèse, l'alpha-naphtylisothiocyanate (A.N.I.T.), soit les obstructions mécaniques des voies biliaires.

Le mode d'action de ces différents facteurs est évidemment variable et, à côté de la prolifération des petits canaux biliaires, se déroulent d'autres modifications histologiques plus ou moins importantes :

- hépatite toxique parenchymateuse ;
- constitution d'une cirrhose ;
- développement de tumeurs malignes.

Parmi toutes les techniques envisagées, l'une des plus séduisantes est certainement l'intoxication par l'A.N.I.T., qui réalise une prolifération ductulaire presque pure.

A côté de cette méthode, nous décrirons les effets :

- a) De la thioacétamide et des dérivés azoïques, facteur carcinogène dont l'action s'assortit de phénomènes hépato-toxiques.
- b) De la ligature expérimentale des voies biliaires, qui aboutit à la constitution de cirrhose du type biliaire.

Nous envisagerons dans un premier paragraphe les grandes lignes anatomo-histologiques des modifications engendrées dans le foie par ces différents toxiques et la ligature des voies biliaires.

I. — LES GRANDES LIGNES DE L'EXPERIMENTATION

A) La thioacétamide

Les expériences réalisées dans le Service du Professeur CAROLI portaient sur 100 rats soumis à un régime naturel équilibré et recevant une dose quotidienne de 100 mg du toxique. L'expérience dure six mois, les animaux étant sacrifiés à raison de un chaque jour pendant le premier mois, de deux chaque semaine ensuite ; vingt rats sains servent de témoin.

• LES MODIFICATIONS MACROSCOPIQUES DU FOIE :

Elles se manifestent à partir de la deuxième semaine :

a) Soit atrophie aiguë avec amincissement des bords et apparition d'un semis de fines granulations jaunâtres ou noires.

b) Soit constitution plus progressive d'une cirrhose atrophique nodulaire, d'une cirrhose hypertrophique à gros noyaux, ou de types intermédiaires à ces deux formes.

c) Soit enfin, chez les animaux sacrifiés tardivement, apparition de gros nodules blanchâtres, mous, dans une volumineuse hépatomégalie maligne.

• L'ÉTUDE HISTOLOGIQUE RÉVÈLE :

a) *Du premier au sixième jour*, des phénomènes pré-nécrotiques dominant dans les régions centro et médio-lobulaires avec : clarification et vacuolisation cytoplasmique, perte de la basophilie du cytoplasme ; augmentation de volume du noyau dont la chromatine se dispose en mottes et le nucléole s'hypertrophie, devient hyper-basophile et peut même être trouble :

— une homogénéisation éosinophile des cellules périphériques du lobule ;

— une dilatation des sinusoides avec œdème et infiltrats portaux et péri-lobulaires.

b) *Entre la deuxième et la cinquième semaine*, des lésions dont l'intensité diffère suivant qu'il s'agit :

— d'une forme sévère rapidement mortelle : les travées sont alors tronçonnées par des fibres de réticuline épaissies, présentant parfois déjà les caractères du collagène. L'infiltration inflammatoire y est marquée, faite de réticulocytes, fibroblastes et cellules rondes.

Les limites inter-cellulaires deviennent floues, les cytoplasmes pâles, vacuolaires et éosinophiles. Les noyaux sont gonflés, hydro-piques et hypertrophiés fortement ; ils contiennent un, deux ou plusieurs gros nucléoles hyper-basophiles et une chromatine pauvre. Les vaisseaux et sinusoides sont dilatés et congestifs. Enfin, on remarque de nombreux néo-canaux, tant dans les espaces portes que le long des régions nécrotiques et jusqu'aux zones centro-lobulaires ;

- ou d'une forme subaiguë : où les lésions prennent moins d'intensité ; dans les lobules alternent des zones saines et des zones d'homogénéisation acidophiles. La sclérose ébauche de petites travées péri et intra-lobulaires. Les lésions nucléocytoplasmiques sont moins intenses et plus dispersées. La prolifération des néo-canalicules est également patente.

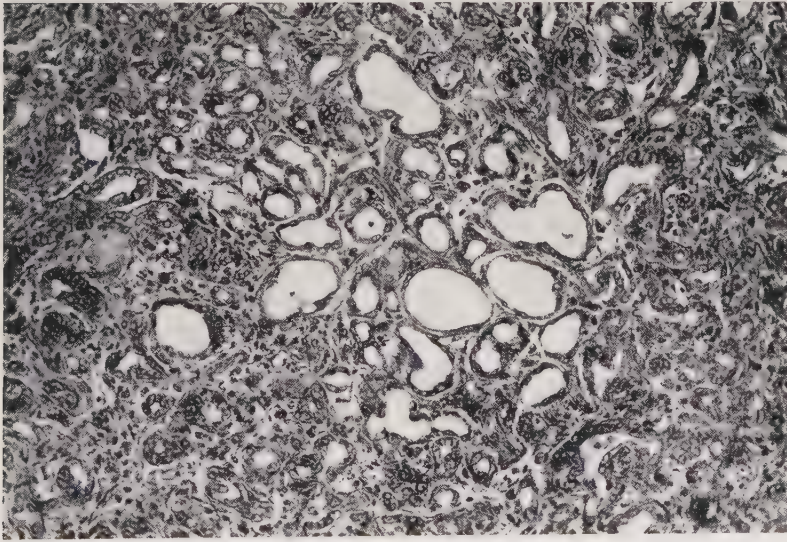


FIGURE 13 : Cobaye 1389. Intoxication par la Thioacétamide : prolifération et ectasie des choleangioles (Grossi 210.)

c) Les cinquième et sixième semaines voient se réparer les lésions hépatocytaires avec persistance de l'infiltration inflammatoire péri-lobulaire.

d) *A partir de la sixième semaine, on se trouve en présence d'un aspect de cirrhose :*

- soit cirrhose de type biliaire, où les hépatocytes sont sub-normaux, mais le remaniement structural majeur, les lobules étant disséqués par des septa occupés par la prolifération des néo-canaux ; ceux-ci peuvent se dilater et se kysticiser. Les espaces portes sont occupés et par les néo-canaux et par la sclérose ;
- soit cirrhose nodulaire, post-atrophique avec altération des hépatocytes et vastes plages nécrotiques ;
- soit cirrhose hypertrophique avec d'importants nodules de régénération apparus vers la neuvième semaine.

Ces trois aspects lésionnels peuvent coexister dans le même foie.

Enfin la poursuite de l'intoxication permet d'obtenir, dans certains cas, des tumeurs, hépatomes, ou fibrocholangiomes, dont l'évolution peut s'assortir des critères habituels de la malignité.

Ainsi l'évolution se caractérise-t-elle par la succession de phases :

- d'hépatite parenchymateuse toxique ;
- de régénération hépatocytaire avec prolifération biliaire ;
- de cirrhose constituée ;
- et d'un stade tumoral franc.

B) Le jaune du beurre

La chronologie des faits s'établit ainsi :

• MACROSCOPIQUEMENT :

Les premières modifications du foie apparaissent après onze semaines d'intoxication : aspect de cirrhose nécrotique subaiguë, multilobulaire. Des nodules gris-blanc très fibreux surviennent vers le quatrième mois. Quant aux tumeurs, elles sont plus tardives, d'allure solide ou kystique.

• HISTOLOGIQUEMENT :

a) Au cours du premier mois, s'installe une infiltration cellulaire discrète de l'espace porte, associée à quelques signes de dégénérescence hépatocytaire péri-portale.

b) Les lésions s'accroissent durant le deuxième mois : il se forme une sorte de granulome péri-portal où voisinent histiocytes, plasmocytes, polynucléaires, lympho et monocytes ; certaines cellules d'allure histiocytaire, fusiformes s'ordonnent en double rangée, simulant une paroi vasculaire ou canalaire. Les hépatocytes montrent des signes de dégénérescence, particulièrement au voisinage de l'espace porte.

c) Au troisième mois, le tissu de granulation a diffusé et relie les espaces portes entre eux ; il prend un aspect très vasculaire, formant parfois un véritable cavernome. Déjà apparaissent :

- une hyperplasie nodulaire des cellules hépatiques ;
- un début de prolifération des canalicules biliaires.

Enfin les zones périphériques du lobe montrent des signes de dégénérescence.

d) Le quatrième mois voit surtout :

- s'intensifier la réaction inflammatoire, la formation du tissu collagène et la destruction du parenchyme à la périphérie du lobule ;
- se constituer des nodules de régénération parenchymateuse ;
- et surtout proliférer les canalicules biliaires, dont l'allure paraît justifier le terme d'adénomatose.

e) Au cinquième mois, peuvent apparaître des cystadénomes biliaires, tandis que les phénomènes précédents s'accroissent.

f) Au septième mois, le bouleversement architectural provoqué par la sclérose, les nodules de régénération et la prolifération canalaire est intense.

g) Au neuvième mois, apparaissent les tumeurs hépatiques.

L'arrêt de l'intoxication au huitième mois montre :

- que l'évolution des tumeurs n'est nullement influencée ;
- que la fibrose et la prolifération des canaux biliaires sont, par contre, susceptibles de complète régression.

À côté de la lésion ainsi décrite, à dominance péri-portale et péri-lobulaire, on trouve dans un certain nombre de cas des nécroses centro-lobulaires, électives ou combinées aux précédentes.

L'effet des différents azoïques paraît calqué sur la description précédente : fonction du produit ou des doses utilisées, seuls varient essentiellement l'intensité et le temps d'apparition, mais on retrouve constamment :

- des lésions de dégénérescence hépatocytaire à dominance péri-lobulaire (ou centro-lobulaire = Opie) ;
- la formation d'infiltrats inflammatoires et de collagène ;
- la néogénèse des canaux biliaires ;
- le bouleversement architectural par les nodules de régénération et les éventuels fibrocholangiomes, ou cystadénomes ;
- l'apparition de tumeurs à potentiel plus ou moins malin.

Les multiples travaux effectués avec les colorants azoïques doivent beaucoup à YOSHIDA (1931) qui utilisait l'orthoaminoazotoluol, et à KINOSITA qui découvrit les effets du jaune analar (paradiméthylaminoazobenzol = jaune du beurre).

Après eux, il faut citer ORR (1940), BROcq, DUCREY, HAMPERL (1940), MORIYA (1940), OPIE (1944) et leurs expériences avec le jaune analar, CORRE (1951), PRICE, ARMANN et MULLER (1952) avec des dérivés méthylés ou fluorés, GILMANN (1954) et FARBER (1956) qui étudient concurremment les dérivés azoïques et d'autres techniques (éthionine, obstruction des voies biliaires); enfin DESMET fait une remarquable étude histologique et histochimique.

C) Ethionine

En 1953, POPPER, LA HUERGA et YESINICK obtiennent chez le rat la formation de tumeurs hépatiques par administration d'éthionine (ou acide alphaaminogammaéthylthiobutyrique) durant cinquante jours. Par la suite, ce produit fait l'objet de nombreuses études expérimentales; citons celles de KLAVINS (1955), FARBER (1956), POPPER (1957), UNGAR (1959) et LA HUERGA (1961).

Le produit est administré à des rats par voie orale, à des doses allant de 0,25 à 0,50 % et durant des périodes plus ou moins longues (les doses de 0,50 % sont souvent très mal tolérées et rapidement mortelles).

Les lésions obtenues évoquent celles que produit le jaune du beurre. Elles sont caractérisées par :

- un certain degré de nécrose hépato-cellulaire ;
- une prolifération des canaux biliaires ;
- l'apparition de cellules dites ovales qui s'organisent en structures tubulaires ;
- la formation de nodules de régénération ;
- une sclérose modérée ;
- enfin, l'apparition de nodules de cholangiofibrose, d'hépatomes et de cholangiomes.

Chronologiquement, FARBER en donne la description suivante (0,25 % d'éthionine) :

a) 7 jours : apparition dans l'espace porte et à son voisinage de cellules « ovales ».

b) 14 jours : dégénérescence hépato-cellulaire ; prolifération des cellules « ovales ».

c) 21 jours : les cellules « ovales » envahissent déjà le tiers du lobule, à partir de l'espace porte.

d) 35 jours : elles ont atteint la région centro-lobulaire.

e) 49 jours : elles occupent la plus grande partie du lobule, tandis que les cellules hépatiques montrent des figures variables d'atrophie ou d'hypertrophie.

f) 60 jours : les modifications s'intensifient, l'architecture hépatique est complètement bouleversée.

g) 90 jours : des nodules de régénération faits de cellules basophiles à gros noyaux hyperchromatiques apparaissent.

h) 120 jours : la régénération se confirme sous forme de nodules hépatiques néoformés. Il existe des aires de cholangiofibrose et des nodules tumoraux.

i) Ultérieurement, FARBER poursuit l'intoxication jusqu'au huitième mois, note à ce stade par laparotomie l'état viscéral, puis sacrifie les animaux à la fin du dixième mois. Il constate ainsi que le développement des tumeurs a acquis son potentiel propre :

— pas de métastases à huit mois ;

— métastases fréquentes au contraire à dix mois.

À cet aspect histologique correspond macroscopiquement l'apparition de micro-nodules à la surface du foie, voisinant avec des zones tumorales de 1 à 6 cm de diamètre. À la coupe, outre les zones tumorales, on rencontre des nodules de 0,5 cm de diamètre correspondant aux phénomènes de remaniement architectural du foie.

Nous retrouvons donc ici encore les mêmes éléments qu'avec le jaune du beurre, la seule différence paraît résider dans la moindre intensité de la sclérose et des phénomènes de nécrose cellulaire.

D) L'alpha-naphtyl-isothiocyanate (A.N.I.T.)

Il a des effets bien différents de ceux des précédents toxiques :

- il respecte la plus grande partie du parenchyme ;
- touche presque électivement le système biliaire ;
- et ne provoque pas de cancer.

• L'INTOXICATION AIGUE (100 à 200 mg par kg de poids en une seule dose à des rats) provoque souvent la mort des animaux en quatre à sept jours. Ceux qui survivent retrouvent un état satisfaisant au bout de quinze à vingt jours.

Les faits histologiques sont essentiellement une destruction, puis une réparation de l'épithélium des canaux biliaires inter et intra-lobulaires, accompagnées d'un œdème et d'une réaction inflammatoire à dominance portale, paraissant centrée par les petits canaux biliaires. Il existe de petits foyers limités de nécrose des hépatocytes qui subissent des phénomènes de régénération. La prolifération des canaux biliaires reste limitée et régressive.

• L'INTOXICATION CHRONIQUE (1 g d'A.N.I.T.) pour 1 kg de la mixture destinée au régime) est mieux tolérée, encore que MAC LEAN

fasse état de 20 % de décès au cours de la première semaine pour les rats en expérience.

— *Macroscopiquement*, apparaissent de petites aires de nécrose, puis une augmentation de volume du foie, qui devient ferme, micronodulaire, et enfin franchement nodulaire.

— *L'histologie* permet de décrire :

a) Des lésions hépatocytaires : nécrose cellulaire en petits foyers, autour des veines centro-lobulaires et dans les régions voisines des espaces portes ; présente dès le deuxième jour, maxima vers la deuxième semaine, elle est suivie d'un processus de réparation. Ces lésions restent néanmoins discrètes et relativement limitées.

b) Des modifications prédominant au niveau des espaces portes et des petits canaux biliaires :

- inflammation portale avec œdème et infiltration mono-granulocytaire et fibroblastique apparue dès le premier jour, maxima au cours de la deuxième semaine, puis dégressive ;
- nécrose épithélio-canalairale avec desquamation des cellules dans la lumière, modification touchant surtout les petits canaux intra et inter-lobulaires ; elle apparaît durant les premières quarante-huit heures et s'intensifie au cours de la première semaine ;
- réparation biliaire et prolifération des néo-canaux :
 - elle commence à la fin de la première semaine, puis s'intensifie ;
 - dès le septième jour, de petits canaux biliaires entourés de tissu conjonctif apparaissent autour des canaux intra-lobulaires dont l'épithélium montre des signes de prolifération active, tandis que les cellules des canaux inter-lobulaires se multiplient beaucoup moins ;
 - ces signes se majorent au cours des semaines et vers le quarantième jour, on peut voir des néo-canaux disposés radiairement autour des espaces portes et progressant le long des travées inter-lobulaires ; ils occupent ainsi la partie périphérique du lobule, mais peuvent s'insinuer vers la veine centro-lobulaire ;
 - après la neuvième semaine, peuvent apparaître de petites formations micro-kystiques au voisinage des néo-canaux, tandis que la production ductulaire se poursuit ;
 - après quinze semaines d'expérience, cette prolifération est toujours très active et les travées ainsi formées réalisent une pseudo-lobulation du parenchyme ;
 - au-delà de la vingt-cinquième semaine, les aires micro-kystiques sont plus nombreuses, mais la croissance des canaux se ralentit.

Il faut noter :

a) Que la prolifération touche essentiellement les petits canaux à la périphérie de l'espace porte, alors que les canaux inter-lobulaires paraissent moins affectés.

b) Que le tissu conjonctif accompagne les canaux dans leur prolifération, leur forme une atmosphère collagène par transformation des fibres de réticuline et une néo-vascularisation ; mais cette néogénèse du conjonctif reste toujours modérée.

Un an et plus après le début de l'intoxication, le foie apparaît très modifié :

a) Les hépatocytes sont certes en grande partie respectés.

b) Mais les lobules sont cernés par des travées de néo-canaux parfois dilatés ou kystiques, entourés d'un tissu de sclérose modérée, et ces formations peuvent s'insinuer à l'intérieur même du lobule.

Parmi les publications concernant l'A.N.I.T., citons celles de LOPEZ et MAZZANTI (qui découvrent les effets de ce produit) (1955), MAC LEAN et REES (1958), ELIAKIM, EISNER et UNGAR (1959), GOLDFARB, SINGER et POPPER (1962).

E) Obstruction expérimentale des voies biliaires intra-hépatiques

Nous avons repris dans le service cette technique essentiellement pour étudier les modifications biochimiques qui apparaissent à l'échelon cellulaire. Nous rapporterons plus loin les faits histochemiques établis grâce à l'aide de M. WEGMANN, mais il nous faut auparavant revenir sur la séquence des faits purement histologiques ; les travaux de CAMERON avec OAKLEY d'abord (1958), puis avec HAZAN (1962), font le point de cette expérimentation et nous lui ferons de larges emprunts avant de citer les travaux de MOORE et ZECKWER sur les rats couplés en parabiose, et ceux de BUYSENS pour ses expériences de reconstruction.

• LIGATURE DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE CHEZ LE RAT :

a) *Macroscopiquement*, apparaît une dilatation progressive et bientôt considérable du cholédoque, tandis que le foie se couvre de plages de nécrose et d'hémorragies. Plus tardivement, se trouve réalisée une cirrhose nodulaire.

b) *Histologiquement* :

— la congestion portale et sinusoïdales est le phénomène initial (une demi-heure) ;

- puis ce sont des lésions hépatocytaires dominant autour de l'espace porte : homogénéisation, puis nécrose hyaline (première-quatrième heure);
- la dilatation des conduits biliaires n'apparaît que vers la quatrième heure et s'accompagne de mitoses dans l'épithélium biliaire, dont les cellules prennent un aspect cubique ; à ce stade, la congestion vasculaire des lymphatiques apparaît diffuse ;
- la huitième heure voit s'accroître les phénomènes de nécrose parenchymateuse péri-portale et de prolifération épithélio-biliaire ;
- celle-ci est manifeste au bout de quarante-huit heures, donnant naissance à des formations tubulaires, qui se dirigent vers le lobule, faites de cellules volumineuses, cubiques ou cylindriques à gros noyaux ovalaires pâles. Ces formations vont peu à peu coloniser la périphérie de l'espace porte et s'engager dans les lobules adjacents. Des fibroblastes et des fibres de réticuline les accompagnent, ainsi qu'une néo-vascularisation (deuxième - septième jour);
- cette diffusion ne fait que progresser au cours des semaines suivantes et les canaux néoformés finissent par occuper la quasi-totalité de certains lobules. La fibrose proprement dite reste discrète, mais certains phénomènes surajoutés (micro-abcès, infarctus localisés) peuvent la favoriser localement ;
- le dernier stade vers la neuvième semaine voit se surajouter un élément de distension, de dilatation de ces formations tubulaires ;
- un animal a survécu cent trente-trois jours et son foie montre un véritable adénome biliaire diffus : les deux tiers de la masse hépatique sont occupés par des ductules biliaires dilatés, entourés d'une fibrose mineure.

Deux phénomènes se succèdent et se chevauchent donc :

a) Nécrose parenchymateuse.

b) Prolifération, dilatation des canaux biliaires.

Quant à la fibrose, elle n'apparaît nettement que dans les cas où des signes d'infection sont patents.

L'évolutivité propre des lésions ainsi constituées paraît faible : ceci ressort fort bien des quelques cas (8 fois) d'animaux en expérience ayant spontanément reconstitué la continuité fonctionnelle de leur voie biliaire principale : huit mois après la ligature, il ne subsiste guère qu'une petite accentuation des espaces portes avec des canaux biliaires un peu plus nombreux qu'il n'est normal ; le parenchyme, quant à lui, est strictement normal. Un an après la ligature, aucune lésion n'était plus apparente.

Les différents animaux d'expérience ne réagissent pas de façon superposable à la ligature du cholédoque, c'est ainsi que si le singe

et le babouin montrent une prolifération de structures tubulaires ou de cordons cellulaires pleins, associés à une faible sclérose, le cobaye et le lapin installent, quant à eux, une réaction conjonctive majeure. Chez le lapin enfin, BUYSENS nous apprend qu'il se produit, à côté de la prolifération biliaire pure, une tubulisation des lames hépatiques, donc une néoformation des canaux à partir des hépatocytes.

Les obstructions partielles peuvent se concevoir soit par ligature des canaux drainant quelques lobes hépatiques, soit par ligature incomplète de la voie biliaire principale.

GILMANN, GILBERT et SPENCE, utilisant ces deux procédés, constatent :

a) Par ligature des canaux de deux ou trois lobes, des modifications dans les lobes intéressés : distension canalaire, infiltration lympho-histiocytaire, modifications limitées des hépatocytes, toutes lésions souvent peu importantes et régressives. Cependant, sur 15 rats sacrifiés entre le 450^e et le 500^e jour, 6 présentent une transformation kystique des canaux hépatiques, lesquels montrent une tendance particulièrement extensive, envahissant la moitié d'un lobe dans un cas. La bordure des kystes est aplatie, voire endothéliforme.

Les lésions ne sont donc pas constantes et paraissent dépendre de la disposition anatomique primitive des voies biliaires excrétrices.

b) Par obstruction incomplète à la cellophane, une prolifération de cellules biliaires aboutissant à la formation de structures tubulées ou de cordons pleins. Certains canaux subissent aussi une dilatation kystique parfois considérable.

Il faut enfin citer les expériences de ligature des voies biliaires effectuées sur des animaux couplés en parabiose. Par cette technique, qui permet de distinguer des effets propres à la rétention biliaire et à la stase mécanique, MOORE observe une dilatation des canaux biliaires, une prolifération de leurs cellules et une fibrose. Mais ces modifications sont moins marquées au début de l'expérience que chez les animaux témoins (à cholédoque lié). Plus tardivement, après le vingtième jour, il n'existe plus de différences notables entre les lésions du rat en parabiose et du rat témoin.

ZECKWER, réalisant une expérience analogue, observe la prolifération des cellules biliaires et la substitution de structures tubulaires à point de départ biliaire, à la quasi-totalité du parenchyme. A la différence de MOORE, il n'observe de nécrose parenchymateuse aiguë chez aucun des animaux (MOORE avait constaté trois fois l'apparition d'une nécrose des hépatocytes dans le foie du parabiotique à voies biliaires libres). Mais il voit disparaître les hépatocytes progressivement, par atrophie compressive pense-t-il.

BUYSENS reprend les expériences de ligature complète du cholédoque chez le rat. Il observe les mêmes faits que CAMERON et OAKLEY, mais les complète par des travaux de reconstruction des canaux biliaires à partir du foie d'un rat sacrifié à huit jours de ligature. Il apparaît ainsi :

« Une forte augmentation du nombre des canaux biliaires qui présentent des dilatations et des incurvations aussi bien visibles dans les grands espaces portes qu'au niveau des petits canaux terminaux.

« La formation de nombreuses anastomoses entre les canaux aussi bien dans les espaces portes qu'en plein parenchyme hépatique.

« La présence d'un grand nombre de bourgeons borgnes composés d'une ou deux rangées de cellules, s'insinuant profondément entre les travées hépatiques et qui s'anastomosent fréquemment.

« La formation d'épines conjonctives, comparables à celles des glandes endométriales, à la suite de la dilatation des canaux biliaires.

« L'existence d'un nombre modéré de mitoses.

« Aucune augmentation du nombre de jonctions avec les hépatocytes. Au niveau des jonctions normales, on voit une dilatation terminale du capillaire biliaire.

« La transformation cubique et même cylindrique de l'épithélium des canaux biliaires. »

BUYSENS ne voit enfin jamais de tubulisation des lames hépatiques, tout au moins chez le rat, note la rareté et le caractère minime de la sclérose et ne trouve pas d'extravasation biliaire par rupture des canaux.

II. — L'INTERPRETATION DES DONNEES EXPERIMENTALES

A) Les cellules ovales et l'histogénèse des néo-canaux

Ainsi ces différentes voies expérimentales possèdent-elles en commun une néogénèse de canaux biliaires dont la prolifération intense est tout à fait remarquable et dont la transformation pseudokystique est fréquente.

— L'intermédiaire à peu près constant dans chacune de ces méthodes entre les structures primitives et les néo-canaux apparaît

comme un élément cellulaire particulier que l'on voit naître au voisinage des espaces portes, puis proliférer.

— FARBER les surnomme « cellules ovales » et le terme connaît une grande faveur. On peut en donner la description suivante : éléments cellulaires de petite taille ; cytoplasme peu abondant, faiblement basophile et pauvre en mitochondries ; noyaux oblongs ou ovaires, parfois arrondis, pourvus d'une chromatine dispersée en fins réseaux. Leur capital en nucléoles reste mal établi : MARTINI, CAMERON en décrivent un ou deux ; UNGAR voit des amas chromatiniens prenant le feulgen et qui simulent les nucléoles.

Ces caractères morphologiques généraux (taille, absence de nucléoles et de mitochondries) les distinguent apparemment des cellules hépatiques. Dépourvues de pouvoir phagocytaire (UNGAR), elles se différencient également des cellules mésenchymateuses. On tend donc à y voir des éléments d'origine biliaire. Une tendance oriente vers les canaux de Herring la paternité de ces cellules.

— Ces cellules ovales, observées dans l'intoxication par l'A.N.I.T. (LOPEZ et MAZZANTI), le jaune du beurre (KINOSITA, CORRE, DESMET, FARBER), la thioacétamide (GUPTA, MARTINI), l'éthionine (UNGAR, FARBER, POPPER) et la ligature des voies biliaires (GILLMANN), envahissent la zone périphérique des lobules hépatiques sous forme de coulées ; elles ont une certaine tendance à se ranger en files parallèles ou en amas, au milieu desquels apparaît bientôt une lumière qui augmente de diamètre. A ce stade déjà (POPPER), l'injection d'encre de Chine dans les canaux biliaires parviendrait à objectiver et leur lumière et leur communication avec les canaux biliaires. Enfin, l'imprégnation à l'argent objectiverait de fines membranes cuticulaires autour de ces cellules.

Progressivement se constituent des canaux biliaires typiques bordés de cellules biliaires cubiques ou cylindriques à noyaux basals. Leur trajet apparaît particulièrement tortueux (reconstruction de Kinosit), comme le suggère la présence sur une même coupe d'îlots constitués par de très nombreux petits canaux dont on peut soupçonner que certains sont intéressés plusieurs fois par la coupe.

B) Les connexions des néo-canaux

Le problème des connexions de ces néo-canaux avec le reste de l'arbre biliaire a fort justement préoccupé certains auteurs :

UNGAR et GOLDBERG, dans l'intoxication du rat par l'éthionine, complètent leur expérimentation par une ligature de la voie biliaire principale (tardive) combinée, dans 4 cas, à l'injection d'encre de

Chine dans la veine porte : ils constatent ainsi, grâce à la dilatation des capillicules biliaires, la connexion de ceux-ci avec les néo-ductules bordés de cellules ovales, qui communiquent également avec le système des canaux portaux. La ressemblance avec les canaux de Herring porte donc, pour ces auteurs, et sur la morphologie cellulaire et sur les connexions. Notons que, dans cette expérience, les particules de carbone ne sont pas fixées par les cellules ovales qui se montrent donc dépourvues de propriétés phagocytaires.

MAC LEAN et REES, après administration d'A.N.I.T., injectent les canaux biliaires néoformés avec l'encre de Chine et prouvent ainsi leur perméabilité.

BUYSENS s'attarde particulièrement sur le problème des néo-canaux.

a) Chez le rat soumis au jaune du beurre, il observe grâce à l'étude histologique simple, complétée par la reconstruction à partir de coupes séries, « une augmentation numérique réelle des canaux biliaires ; les canaux néoformés proviennent tous de canaux préexistants ; un grand nombre d'anastomoses relie les canaux néoformés, même d'espaces portes différents. (Celles-ci font défaut chez le rat normal.) Les canaux biliaires néoformés conservent leur aspect typique. Nous n'avons pas trouvé des images de transition qui suggéreraient la formation d'hépatocytes à partir de cholangiocytes. Il n'existe pas de canaux biliaires qui sembleraient provenir d'hépatocytes modifiés. Les canaux néoformés ne forment pas de nouvelles jonctions avec les hépatocytes ».

b) Après ligature du cholédoque ; les conclusions de BUYSENS ont été rapportées un peu plus haut ; nous rappelons simplement la prolifération des néo-canaux qui s'anastomosent richement avec les canaux primitifs et qui sont reliés entre eux. Enfin, BUYSENS remarque, chez le lapin, après ligature du cholédoque, une prolifération biliaire à partir des canaux primitifs ; mais dans ce matériel, il trouve une fois une travée hépatique tubulisée, située à l'écart de toute formation biliaire.

C) L'apparition des structures ectasiques

Nous avons vu que la prolifération ductulaire pouvait envahir plus ou moins profondément le lobule suivant les expériences. Deux évolutions particulières nous retiendront :

a) La dilatation progressive des canaux sous l'influence d'un processus de multiplication cellulaire, active comme le prouve le caractère morphologique des cellules qui restent cubiques ou cylin-

driques. Ainsi sont obtenues sur les coupes des plages de canaux d'aspect micro-kystique parfois occupés par des thrombi biliaires (MAC LEAN) et qui paraissent donc en communication persistante avec les voies biliaires.

Lorsque le tissu conjonctif accompagne l'hyperplasie ductulaire, la transformation collagène des fibres de réticuline aboutit à la constitution d'un stroma fibreux. L'association fibrose-ectasie tubulaire constitue les plages de cholangiofibrose, accompagnées souvent d'une réaction inflammatoire, et qui peuvent occuper des régions plus ou moins étendues du foie (thioacétamide : GUPTA, MARTINI ; jaune du beurre : CORRE, OPIE, FARBER ; éthionine : FARBER, POPPER ; enfin A.N.I.T. : MAC LEAN) formant des nodules macroscopiquement visibles à la surface du foie dans certains cas (POPPER, OPIE).

b) Les kystes macroscopiques : la dilatation des canaux biliaires peut prendre des proportions considérables ; les structures d'allure kystique ainsi formées peuvent en effet devenir visibles à l'œil nu (supérieures à quelques millimètres, voire quelques centimètres de diamètre : OPIE). Le nombre et l'importance de ces dilatations kystiques, qui peuvent envahir la presque totalité du foie, simulent sur les coupes l'aspect du foie polykystique congénital (GILLMANN). Cependant, il n'est pas prouvé que ces structures parviennent à s'exclure des voies biliaires. Il semble bien que des communications persistent. Quoi qu'il en soit, un phénomène passif paraît entrer en jeu dans leur genèse, car l'épithélium a perdu son aspect prolifératif pour devenir plat et parfois endothéliforme. Cependant, GUPTA envisage la formation de structures kystiques microscopiques exclues des voies biliaires excrétrices.

D) Etude histochimique

• DANS LA LIGATURE DES VOIES BILIAIRES CHEZ LE COBAYE :

Avec le précieux concours de MM. WEGMANN et ETÈVE, nous avons pu réaliser une étude histochimique assez poussée chez le cobaye normal (2 animaux) et après ligature de la voie biliaire principale chez des animaux sacrifiés respectivement au dixième, onzième et douzième jour. Nous avons pu ainsi étudier d'une part les modifications métaboliques enzymatiques survenant dans telle ou telle partie du lobule, d'autre part les caractères histochimiques des canaux biliaires primitifs et des canaux néoformés : nous avons observé à des degrés plus ou moins avancés, mais en fait très proche les uns des autres chez nos 3 cobayes à voies biliaires liées : une disparition

de presque toute activité enzymatique dans les régions voisines des espaces portes, contrastant avec l'absence de toute modification importante au niveau du centro-lobule ; l'apparition d'une zone de prolifération canaliculaire à point de départ portal et dans laquelle toute activité du parenchyme a disparu ; l'identité absolue sur le plan enzymatique des néo-canaux avec les canaux primitifs de l'espace porte ; enfin la disparition, après ligature, de certaines des activités métaboliques, normalement présentes dans les canaux.

Les canaux et néo-canaux présentent les mêmes activités enzymatiques :

- les tests sont en effet très nettement positifs pour glucose-6-phosphodéshydrogénase, lacticodéshydrogénase, malicodéshydrogénase, alanyl et leucyl-peptidase, bleu alcyan ; plus ou moins faiblement positifs pour glucose-6-phosphatase, fructose-1-6-diphosphatase, 3-phosphoglycéraldéhyde déshydrogénase et sulfatase ;
- par rapport aux canaux observés chez le cobaye normal, on peut noter : la perte totale des activités glycogène et amylase, succinodéshydrogénase ; la disparition de la forte activité ATPasique ; l'apparition de glucose-6-phosphodéshydrogénase, 6-phosphogluconate déshydrogénase et fructose-1-6-diphosphatase dont nous n'avions pas observé la présence dans les canaux du cobaye normal ;
- dans les zones périphériques du lobule, au voisinage des espaces portes, on note la diminution ou la disparition du glycogène, des glucose-6-phosphatases et phosphodéshydrogénases, de la 6-phosphogluconate déshydrogénase, de la fructose-1-6-diphosphatase, de la 3-phospho-glycéraldéhyde, des lactico et malico DH, des ATPases et des sulfatases.

• DANS LA CARCINOGENÈSE EXPÉRIMENTALE PAR TOXIQUE :

Nous rapporterons les conclusions du magnifique travail de DESMET qui utilise le 3-méthyl-diaminoazobenzène :

a) *Dans les foyers de cholangiofibrose* : les cellules cylindriques hautes des formations tubulaires ou acineuses montrent une positivité modérée pour les enzymes oxydatifs, une réaction positive pour l'ATPase localisée dans les membranes cellulaires, et une pyroninophilie très intense. Les caractéristiques typiques des cellules hépatiques ne sont jamais rencontrées.

b) *Cellules ovales en prolifération* : elles présentent des caractères histochimiques foncièrement différents des cellules hépatiques normales : coloration très faible pour les divers ferments oxydatifs

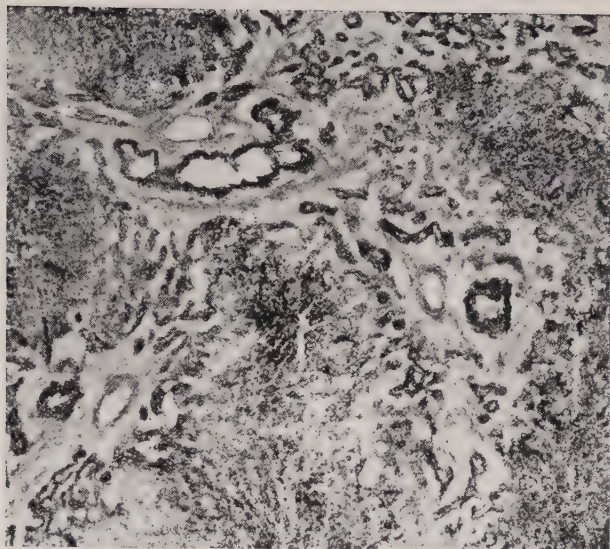


FIG. 14 (*ci-dessus*) : Cobaye.
Ligature des voies biliaires.
10^e jour : lactico déshydrogé-
nase. La prolifération biliaire
montre une activité de cet
enzyme.

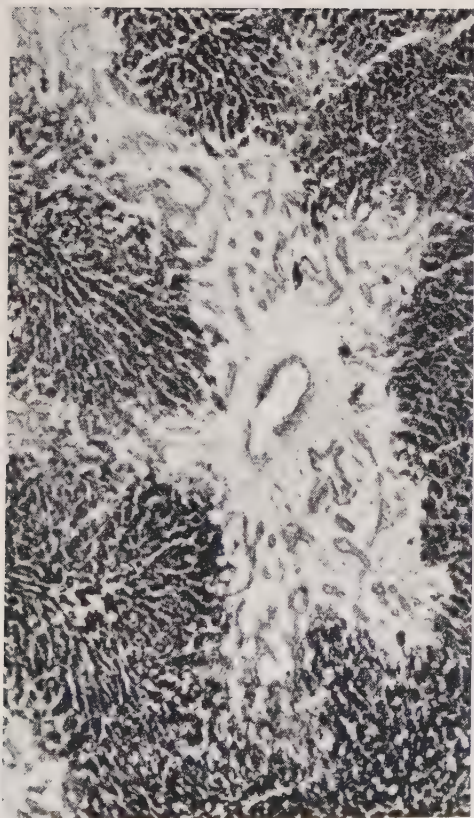


FIG. 15 (*ci-contre*) : Cobaye.
Ligature des voies biliaires.
10^e jour : 3 phosphoglyceral-
déhyde déshydrogénase. Les
néo-structures biliaires sont
très nettement identifiables.

(L.D., D.P.N.D., T.P.N.D., cytochrome C oxydase, ATPase mitochondriale). Coloration intense pour la 5-nucléotidase dans le stroma, mais négative pour la phosphatase alcaline; réaction très faible ou négative pour la phosphatase acide et les estérases non spécifiques, absence de glycogène et de lipides neutres, présence de traces de phospholipides, mais réaction intense pour l'A.R.N.

c) *Différenciation des cellules ovales en hépatocytes* : les réactions typiques du parenchyme hépatique apparaissent progressivement au niveau des cellules en passe de subir une telle différenciation : réaction des enzymes oxydatifs, glucose-6-phosphatase, phosphatases alcalines au pôle biliaire, enfin ATPase canaliculaire.

E) Microscope électronique

La microscopie électronique a permis certaines précisions intéressantes sur la morphologie des néo-canaux.

Ainsi, chez le rat soumis à l'éthionine (SCHAFFNER et POPPER), les néo-canaux apparus au voisinage de l'espace porte affectent une structure très proche des ductules ou passage de Hering normaux : seuls les en différencient le caractère un peu irrégulier du noyau parfois excentré, la présence de dépôts finement granulaires, électron opaque, dans le cytoplasme, et l'aspect un peu flou, un peu épaissi de la membrane basale. Mais l'aspect des cellules est formellement différent de celui des hépatocytes, et aucun aspect intermédiaire n'a été observé. GRISHAM et HARTROFT ont repris cette étude des néo-canaux apparus au cours de l'intoxication par l'éthionine : ils concluent à l'identité des cellules ovales avec les cellules bordant les canaux de Hering : elles en ont tous les caractères morphologiques, y compris la membrane basale. Ils n'observent non plus aucune forme de transition entre hépatocyte et cholangiocyte, mais notent par contre les connexions des néo-canaux avec les capillaires biliaires. Chez le lapin et chez le rat, J.S. CARRUTHER et J.W. STEINER précisent les caractères des néo-canaux apparus après ligature de la voie biliaire ou au cours de l'intoxication par le tétrachlorure de carbone : les modifications observées, par rapport aux canaux normaux, s'inscrivent essentiellement dans le cadre de l'hypertrophie et de la prolifération de cellules qui gardent les caractères biliaires majeurs et se différencient nettement des hépatocytes.

III. — LES CONCLUSIONS

Cette rapide étude de la biogénèse des canaux biliaires et des modifications morphologiques qu'ils subissent nous apprend donc qu'ils possèdent tous les caractères des petits canaux biliaires primitifs, qu'ils gardent leurs connexions avec les voies biliaires excrétrices et présentent un trajet flexueux : ces faits confirment l'analogie étroite que laissait présager leur seul aspect histologique, avec les groupements biliaires surnuméraires de la fibrocholangiomatose hépatique ; un point cependant demeure controversé, qui n'a d'ailleurs guère été envisagé dans la fibrocholangiomatose hépatique : le problème de leurs jonctions avec les hépatocytes, et partant de leur destinée fonctionnelle : BUYSENS, à l'aide des reconstructions, n'a pu mettre en évidence de nouvelles jonctions. Au contraire, GRISHAM et HARTROFT voient les néo-canaux entrer en connexion avec les canalicules biliaires.

Un autre parallèle morphologique pourrait être établi entre foie polykystique et foies expérimentaux : nous avons vu des structures biliaires néoformées subir une prolifération-dilatation qui les amènent à un calibre considérable. Ces formations sont en général dénuées de contenu biliaire, mais il est difficile d'affirmer, ainsi que le pense GUPTA, que certaines réussissent à s'exclure totalement des voies biliaires pour réaliser de véritables kystes analogues à ceux de la maladie polykystique.

Un deuxième pôle d'intérêt de cette étude peut être trouvé dans l'histogénèse des néo-canaux : le problème de l'origine hépatocytaire ou cholangiocytaire des cellules à partir desquelles se forment les structures biliaires nouvelles paraît résolu par un faisceau d'arguments : l'apparition de mitose dans l'épithélium des canaux biliaires préexistants dans les premiers stades de l'expérimentation (UNGAR, MAC LEAN, FARBER), la localisation initiale des cellules ovales au voisinage des espaces portes, leur tendance à se disposer autour d'une lumière et à former des structures tubulaires (FARBER), ne sont que des éléments mineurs. Plus formelles apparaissent les conclusions d'études histo-chimiques (DESMET) et électroniques (POPPER, GRISHAM) qui identifient les cellules ovales aux éléments cytologiques bordant le passage de Hering et n'observent jamais de formes de transition pouvant suggérer la transformation biliaire des hépatocytes. Ainsi se trouve confirmée l'hypothèse que suggérait à UNGAR le seul examen de ses coupes au microscope optique, à savoir la localisation au niveau du canal de Hering du potentiel de néo-formation biliaire.

Deux réserves sont à apporter à ces conclusions :

a) Tout d'abord les constatations de DESMET, qui assiste à la différenciation hépatocytaire de certaines cellules ovales, attestée par l'apparition progressive des caractères morphologiques et histo-chimiques spécifiques du parenchyme hépatique : ce qui tendrait à faire de telles cellules, au carrefour hépato-biliaire, un élément amphophile indifférencié conservant toute potentialité morphogénique et fonctionnelle des cellules primitives.

b) Ensuite le caractère un peu empirique de conclusions qui s'appuient sur une expérimentation effectuée dans une espèce animale déterminée, et imprudemment extrapolée à la pathologie humaine : BUYSENS nous apprend en effet que, chez le lapin, peuvent être surpris des aspects évoquant la transformation tubulaire des hépatocytes.

CHAPITRE VI

DISCUSSION ETIO-PATHOGENIQUE ET NOSOLOGIQUE

Ces différents chapitres peuvent apparaître un peu hétéroclites. Il n'en demeure pas moins que les affections qui en sont le prétexte présentent entre elles certains points communs qui justifient leur étude dans un même travail ; il s'agit en effet, dans chaque cas, d'une anomalie touchant aux voies biliaires intra-hépatiques, se traduisant par une augmentation du nombre des structures biliaires et une modification de leurs dimensions habituelles : ici kystes macroscopiques exclus des voies biliaires, là dilatation des petites ou des grosses voies biliaires ; l'association, dans chaque cas, d'une prolifération plus ou moins importante du tissu conjonctif, le trouble apporté à la dynamique excréto-biliaire ou portale, le respect intégral de la fonction hépatique sont d'autres caractères communs. Enfin, l'atmosphère de malformation congénitale, voire héréditaire, qui plane autour de ces différents syndromes et que contribue à entretenir la juxtaposition fréquente de lésions touchant d'autres organes, glandulaires ou non, le mystère qui règne sur leur pathogénie exacte, nous paraissent autant d'arguments pour réunir ici des groupements lésionnels d'aspect disparate.

Un seul syndrome pourrait véritablement détonner au milieu de cet ensemble : nous voulons parler des lésions hépatiques apparaissant au cours de la mucoviscidose ; nous ne l'avons inclus dans ce travail que pour montrer les ressemblances histologiques qui l'unissent à la fibroangioadénomatose biliaire : c'est la même prolifération de canaux biliaires au sein et au voisinage de l'espace porte, s'entourant d'une fibrose considérable et réalisant de véritables travées sclérokystiques. Le résultat physio-pathologique est le même : l'installation d'un syndrome d'hypertension portale pratiquement pure, sans signes d'insuffisance hépatique, et dont le pronostic opératoire, mis à part les aléas imputables dans le cas de la mucoviscidose aux atteintes respiratoires associées, est sensiblement le même que celui des blocs portaux extra-hépatiques. De telles similitudes nous ont paru frappantes, même si la répartition des lésions histologiques affecte dans

la mucoviscidose une topographie particulière, multi-focale et non pas diffuse comme dans la fibroangioadénomatose. Ceci dit, les explications pathogéniques faisant jouer aux concrétions un rôle déterminant dans la genèse des cirrhoses biliaires focales, nous paraissent parfaitement satisfaisantes et nous excluons la mucoviscidose des discussions qui vont suivre.

Les trois syndromes qui vont donc nous occuper comportent tous des cavités revêtues d'un épithélium biliaire, siégeant dans la profondeur du foie et dont les unes sont complètement exclues des voies biliaires excrétrices (le foie polykystique) au point de ne plus présenter de vestige biliaire au sein de leur contenu, tandis que les autres communiquent librement avec les voies biliaires : en effet, dans la dilatation des voies biliaires segmentaires, cette communication a été démontrée tant par angiocholégraphie que par cathétérisme des voies biliaires sur pièce d'autopsie ; dans la fibroangioadénomatose, ces connexions sont attestées par la présence communément observée de bile dans les canaux surnuméraires, et par les documents d'injection qu'apporte LE TAN. NORRIS et TYSON, enfin, opérant des reconstructions à partir de coupes sérieées, découvrent des anastomoses, mais également il est vrai des segments borgnes ou aveugles.

La situation de ces ectasies à des étages différents de l'arbre biliaire ne manque cependant pas de donner à chacun des syndromes son autonomie propre sur le plan anatomique : les kystes du foie polykystique siègent en plein parenchyme ; exclus des voies biliaires, ils pourraient bien se former à partir d'ébauches de canaux intra-lobulaires demeurés ou devenus aveugles. Les canaux ectasiques de la fibroangioadénomatose biliaire sont de toute façon des éléments d'ordre lobulaire. Les ectasies de la maladie des grosses voies biliaires siègent, comme leur nom l'indique, au niveau des voies segmentaires. Ainsi se trouvent étagées sur tout l'arbre biliaire des malformations voisines.

Sans quitter le domaine anatomique, d'autres faits contribuent à séparer ces trois affections :

a) L'intensité de la fibrose et sa diffusion : localisée dans le cas du foie polykystique au péri-kyste et parfois à quelques espaces portes ; limitée dans la dilation des voies segmentaires au voisinage même des ectasies, où elle s'accroît parfois cependant du fait de l'angiocholite ; diffuse à tous les espaces portes et aux régions périphériques du lobule, intense, majeure dans la fibroangioadénomatose.

b) Les modifications vasculaires : souvent signalées dans cette dernière maladie, elles restent, nous l'avons vu, exceptionnelles dans le foie polykystique, et nous ne les avons pas retrouvées dans nos observations de dilatation des grosses voies biliaires.

c) Les lésions associées : pour ne parler que de celles qui affectent le rein, il y a loin des gros kystes corticaux avec bouleversement architectural du rein et intense sclérose que l'on rencontre dans le foie polykystique aux lésions de néphro-spongieuse qui paraissent le fait de patients porteurs tant de fibroangioadénomatose biliaire que de dilatation de grosses voies biliaires intra-hépatiques. Notons que l'association fréquente d'un rein éponge à ces deux derniers syndromes pourrait représenter un argument en faveur de leur origine commune.

Sur le plan clinique, nous connaissons les caractères particuliers à chacun : hypertension portale pour l'un, angiocholite pure pour le second et latence fréquente du troisième.

Ainsi s'affirme l'originalité anatomo-clinique de chacune de ces trois affections.

Cependant, il existe indiscutablement des associations troublantes (qui sont justement le prétexte de notre travail) :

a) Nous avons vu que certains foies polykystiques présentaient des anomalies portant sur les petits canaux biliaires, lesquels montraient des modifications ectasiques, se groupaient en amas et tendaient à s'entourer de fibrose conjonctive adulte : VON MEYENBURG voit dans chacun de ces groupes la coupe des prolongements d'une seule cavité, kyste en puissance. Mais l'analogie est si frappante avec ce que l'on observe dans la fibroangioadénomatose biliaire, que l'on peut évoquer l'éventualité de lésions associées ; de tels faits sont constatés par MOSKOVITZ, MELNICK et par nous-même. Ces analogies histologiques sont telles que leurs constatations dans le foie des nouveau-nés a longtemps fait porter le diagnostic de foie polykystique en puissance (STILL, COUVELAIRE, BUNTING, etc.), alors que nous reconnaissons maintenant dans ces descriptions le type même des lésions spécifiques de la F.A.A. biliaire.

b) Certaines descriptions de dilatations des voies biliaires segmentaires mentionnent également l'existence de travées fibreuses occupées par de petits canaux biliaires ectasiques : ainsi en est-il des observations rapportées par BOQUIEN, LAMY, GUÉNIN et BEAU. Dans l'observation de M. VIC-DUPONT, à un aspect de F.A.A. diffuse à tout le foie, venait se superposer dans le seul lobe droit des dilatations moniliformes des voies segmentaires caractérisant la maladie de J. CAROLI ; enfin dans certaines observations de fibroangioadénomatose typique, tel le cas publié par DE FERRON, et celui de GRUMBACH, l'injection des voies biliaires révèle des ectasies des voies segmentaires.

c) Quant à l'association foie polykystique - dilatation des voies biliaires segmentaires, nous n'en avons trouvé aucun exemple concluant : l'observation de LENAOUR ne nous paraît pas, en l'absence de documents anatomiques, présenter nettement différenciés les caractères spécifiques des deux syndromes.

La tendance actuelle est de considérer ces affections comme dysembryoplasiques. En faveur de cette théorie pathogénique, il faut citer certains arguments :

a) Le début dans le jeune âge ou tout au moins la possibilité de découvrir, dans certains cas, l'affection elle-même avec sa confirmation anatomique ou bien l'un de ses signes cliniques spécifiques dès les tout premiers mois de la vie, voire à la naissance.

b) L'incidence familiale, très nette nous l'avons vu pour la F.A.A. (où les cas apparaissent plus volontiers dans une même fratrie), plus nuancée dans la maladie polykystique du foie (où les formes familiales ont été décrites assez rarement), mais encore incertaine pour la dilatation des voies biliaires segmentaires.

c) L'association d'anomalies réputées malformatives dans d'autres organes ; nous en avons donné le détail pour la F.A.A. et le foie polykystique : l'organe le plus souvent en cause est certainement le rein ; et la néphro-spongieuse existe également, nous l'avons vu, dans la dilatation des voies biliaires segmentaires.

d) L'éventualité enfin de retrouver associées deux de ces anomalies dans un même foie, ainsi que nous venons de le montrer.

Certes, aucun de ces arguments n'a une valeur péremptoire. Mais cette théorie malformative apparaît cependant très séduisante, encore faut-il y distinguer une origine génétique transmissible héréditaire ; ou l'incidence au cours de la vie fœtale d'un facteur agressif plus ou moins spécifique et susceptible, suivant l'âge de la grossesse, d'influer sur tel ou tel segment des voies biliaires en formation. Quelle que soit l'hypothèse envisagée, l'ordination normale du processus d'organisation des voies biliaires se trouve entravée ou déviée ; avant d'aller plus avant, il nous faut donc rappeler l'embryogénèse normale du foie, et en particulier celle des voies biliaires intra-hépatiques.

EMBRYOLOGIE

L'ensemble des structures du foie dérive de deux formations différentes : l'endoderme et le mésoderme.

a) L'ébauche endodermique :

- primitive : apparaît déjà chez l'embryon ne possédant que quelques paires de somites, sous forme d'épaississements situés sur l'entoblaste dans la région du futur intestin moyen (épaississements qui sont les tubercules hypochordaux, médians et les épaississements cœlomiques et sous-veineux, latéraux), puis s'individualise mieux par union dans le plan médian de ces épaississements lorsque se ferme le tube digestif ;
- secondaire : elle résulte de l'union des ébauches primitives et réalise un épaississement médian et ventral de l'intestin moyen (futur duodénum) = la gouttière hépatique individualisée vers la quatrième semaine.

Elle prolifère ventralement pour former un diverticule hépatique qui s'insinue entre les deux feuillets du mésoderme splanchnique. Ce diverticule hépatique se différencie en deux poches : l'une crâniale, qui formera le foie (*pars hepatica*), l'autre caudale, origine de la future vésicule et de son canal (*pars cystica*). Enfin, la partie proximale du diverticule formera la voie biliaire principale, qui reliera l'ébauche hépatique au duodénum.

b) L'ébauche mésodermique : elle provient du mésoderme splanchnique qui forme le mésentère reliant l'intestin moyen à la paroi abdominale antérieure ; on lui donne le nom de *septum transversum*.

A partir de ces deux ébauches, vont se différencier les divers constituants du foie :

- le mésoderme est à l'origine de tous les éléments conjonctifs (capsule et enveloppe des pédicules intra-hépatiques) ; c'est également à partir de lui que se développeraient les vaisseaux capillaires sinusoides (STREETER et PARKER) et les cellules sanguines primitives (MÉNÉTRIER, PEYRON et PARAF, NINARD) ;
- l'endoderme, représenté par le diverticule hépatique, donnera naissance aux voies biliaires et au parenchyme hépatique. On s'accorde à lui reconnaître deux segments distincts dont la polarité et la destinée sont différentes : le diverticule lui-même qui se transformera par tubulisation en voies excréto-biliaires à revêtement épithélial, et le fond du diverticule, qui subit un épaississement duquel naîtront les travées hépatiques parenchymateuses. GÉRAUDEL va plus loin dans cette distinction et, arguant que cette deuxième ébauche perd tous ses rapports avec le feuillet endodermique d'origine et entre, au contraire, en contact intime avec les éléments vasculaires mésenchymateux, caractères qui distinguent habituellement le troisième feuillet (mésodermique) des deux feuillets primitifs, fait de l'ébauche parenchymateuse un analogue du mésoderme, distinction que lui paraît justifier de plus sa destinée ultérieure.

Quoi qu'il en soit, on assiste à une prolifération des cordons cellulaires à partir de la portion distale du diverticule hépatique, cordons cellulaires qui vont s'entrecroiser dans le méso ventral avec les réseaux veineux omphalo-mésentériques, qui se trouvent dissociés en un plexus de capillaires sinusoïdes. Ainsi s'organise l'architecture épithélio-vasculaire de la glande, par interpénétration et ordination des éléments cellulaires et vasculaires au fur et à mesure de la croissance des cordons cellulaires (nous avons vu que d'autres auteurs voyaient se former directement les capillaires dans le *septum transversum* : dans ce cas, les travées cellulaires hépatiques n'ont plus qu'à occuper les espaces inter-capillaires et à s'ordonner, sans dissocier elles-mêmes les vaisseaux omphalo-mésentériques).

C'est dans cette formation cellulo-vasculaire que vont s'individualiser les voies biliaires intra-hépatiques ; leur genèse n'est pas uniformément interprétée par les embryologistes. On peut schématiser leurs conceptions en trois théories :

1° Toutes les voies biliaires naissent de la seule ébauche pédiculaire du canal hépatique : ce sont essentiellement MINOT et GÉRAUDEL qui défendent ce point de vue ; tous les canaux intra-hépatiques dérivent par évagination des plus grands canaux et pénètrent dans le foie, puis les lobules, en suivant les branches de la veine porte. Ils s'anastomosent directement à leur terminaison avec les travées hépatiques. Cette théorie souffre des constatations contradictoires de tous les autres embryologistes ; surtout elle ne rend pas compte de certains faits cliniques observés dans des cas de dysplasie congénitale des canaux inter-lobulaires avec persistance des canaux péri-lobulaires ou intra-lobulaires que l'on trouve normalement formés dans les foies en question : si ces voies biliaires intra-lobulaires devaient dériver du canal hépatique, les canaux inter-lobulaires représenteraient entre eux un intermédiaire obligé.

2° La deuxième théorie rallie une majorité de partisans : STREETER, SCHAFFER, LEWIS, BLOOM, ARON, PEYRON et CORSY, SCAMMON ; elle fait des voies biliaires intra-hépatiques une formation née des travées hépatiques qui se différencient *in situ* en formation tubulaire prenant le type biliaire.

SCHAFFER, dès 1898, prétendait que les canaux portaux et inter-lobulaires étaient formés par l'organisation d'une lumière dans les cylindres hépatiques anastomosés, tandis que les cellules hépatiques perdaient leur caractère polyédrique primitif et se changeaient en un épithélium cylindrique ; quant aux canalicules, bordés de cellules hépatiques, ils assuraient la continuité avec ces voies biliaires.

LEWIS (1912) ne prend à vrai dire pas clairement position quant à l'origine des canaux inter-lobulaires. Mais il décrit sûrement des

canaux intra-lobulaires qui apparaissent dans le parenchyme chez l'embryon de 10 mm et relient les canalicules aux canaux des espaces portes. Ils sont très abondants lorsque l'embryon atteint 25 mm. LEWIS en déduit que les canaux intra-hépatiques se différencient à partir des travées hépatiques.

ARON, en 1921, apporte une description remarquable du phénomène : pour lui, la genèse des voies biliaires intra-hépatiques est en rapport étroit avec la pénétration des branches veineuses portales dans le parenchyme : à huit semaines, les canaux naissent à la périphérie des branches portes les plus volumineuses, au voisinage du hile. Puis se forment des canaux biliaires, de plus en plus éloignés du hile, au fur et à mesure de la progression veineuse porte vers les parties distales de l'organe.

« Seules, les ramifications de la veine porte demeurent le point de départ de ce processus. Jamais les branches de la veine ombilicale ou les veines hépatiques efférentes ne se montrent environnées de canaux biliaires en formation. »

Quant au phénomène qui préside à l'histogénèse proprement dite des canaux, ARON voit au voisinage des vaisseaux portes :

- les travées hépatiques s'orienter radiairement autour d'une lumière centrale, formant une série d'acini qui se juxtaposent puis se fusionnent ;
- la paroi des canaux ainsi formés se modifie, les cellules perdant leur caractère glandulaire pour devenir plus plates, plus colorables, et bientôt caractéristiques des cellules biliaires. Ces modifications atteignent d'abord les cellules les plus proches de la veine, puis toutes les cellules bordant la lumière ;
- les canalicules ainsi constitués deviennent très nombreux en bordure des espaces portes, forment un réseau très serré évoquant l'image d'un « sinus biliaire marginal à double paroi », plus ou moins étendu ;
- les canaux inter-lobulaires naissent par dilatation de la lumière canalaire et isolement dans le tissu conjonctif péri-portal de la partie dilatée ;
- d'autres canaux isolés du parenchyme, mais moins volumineux, constituent les ébauches de canaux péri-lobulaires qui se jettent dans les canaux inter-lobulaires ;
- les passages de Herring représentent l'origine des canaux péri-lobulaires et restent en plein parenchyme, en contact avec les capillaires biliaires ;
- enfin des acini de cellules hépatiques vont progressivement être remplacés par des capillaires biliaires qui s'étendent au fur et à mesure à tout le parenchyme.

Toutes ces modifications seraient liées à une incitation d'ordre chimique émanée du sang porte à un moment (troisième mois de la vie intra-utérine) où s'établit (PARAT) une sécrétion intestinale chez l'embryon et où apparaît également la fonction zymogénique du pancréas.

PEYRON et CORSY (1925) étudient des foies d'embryon humain de neuf à quinze semaines, à l'aide d'une imprégnation des coupes au nitrate d'argent qui colore un semis de fines granulations noirâtres occupant les parties apicales des cellules en voie de transformation biliaire. Ils voient ainsi se constituer des cavités tubuliformes au voisinage des espaces portes, décrivent comme ARON un sinus péri-portal et en déduisent la formation à partir des travées hépatiques, des canaux inter et péri-lobulaires et des passages de Herring.

BLOOM (1926) paraît d'un avis voisin et décrit longuement l'organisation des voies biliaires intra-hépatiques à partir des capillaires biliaires apparus déjà chez l'embryon de 16 mm (il se sert de la coloration d'Epinger). Il montre comment les canaux biliaires se différencient apparemment *in situ* à partir du réseau de cellules hépatiques ; cette conversion se ferait, selon lui, sous l'influence du tissu conjonctif, pénétrant le lobule ; en effet, il n'y a pas de canaux intra-hépatiques avant l'irruption du mésenchyme dans le tissu hépatique. Au fur et à mesure de l'avance du mésenchyme, les cellules hépatiques en contact deviennent cubiques et l'aspect de canal biliaire apparaît lorsque toute la travée est entourée de tissu conjonctif.

Ainsi se formeraient les canaux inter et péri-lobulaires. Un peu plus loin, BLOOM parle également de formation du foie par division dichotomique répétée de la partie distale du canal hépatique : en fait, il veut parler là, nous semble-t-il, de la formation du parenchyme hépatique par multiplication à partir du fond du diverticule et précise bien que « certaines de ces travées embryonnaires se métamorphosent apparemment sous l'influence du tissu conjonctif en canaux biliaires ». Mais sa première assertion crée des divergences d'interprétation sur son opinion réelle (AHRENS).

STREETER (1948) décrit une différenciation progressive des cellules hépatiques se transformant en petites cellules canalaire sombres au contact de la terminaison intra-hilaire de la tige hépatique, ébauche du canal. Ce phénomène va de pair avec la formation du tissu conjonctif d'enveloppe de la veine porte, le long duquel s'étend le système des canaux biliaires intra-hépatiques, à un moment où il n'y a pas encore de ductules biliaires visibles dans les autres régions de l'ébauche parenchymateuse.

Pour tous ces auteurs donc, les voies biliaires intra-hépatiques se forment à partir des travées hépatiques elles-mêmes qui se diffé-

rencent en épithélium biliaire sous l'influence soit de la veine porte, soit du tissu conjonctif, mais toujours au contact nécessaire de ces formations.

3° Une opinion plus nuancée paraît celle exprimée par HAMMAR : étudiant 88 fœtus humains de 30 à 70 mm, il combat l'opinion des précédents auteurs en fondant particulièrement son argumentation sur l'absence d'aspect transitionnel entre les deux types de cellules (parenchymateuses et biliaires), leurs caractères distinctifs, et décrivant l'ébauche des voies biliaires intra-hépatiques qui envoie des prolongements prendre contact avec les travées hépatiques au niveau des petits canaux péri-lobulaires qui, eux, se formeraient à partir de la travée. Il y aurait plusieurs poussées successives de canaux au cours du développement, les générations les plus anciennes répondant à des canaux atypiques rudimentaires appelés à se résorber ultérieurement.

Cette conception attribue donc deux origines distinctes aux voies biliaires intra-hépatiques : canaux péri-lobulaires (passage de Herring) nés de la travée hépatique ; canaux inter-lobulaires nés d'une deuxième ébauche endo-dermique bien distincte. Elle trouve un certain nombre d'arguments dans :

a) Les observations de NINARD sur les embryomes jumeaux, où l'on voit un canal hépatique en contact avec un massif hépatocellulaire, se ramifier et s'étaler en forme de plaque sur toute une face du massif, comme le décrit HAMMAR.

b) Les observations de dysplasie congénitale des canaux interlobulaires où les voies péri-lobulaires sont conservées, ce qui évoque une origine distincte pour ces deux formations.

En conclusion, si la première de ces trois théories paraît peu plausible, il est difficile de choisir entre les deux dernières qui, l'une et l'autre, paraissent séduisantes et s'appuient toutes deux sur des observations attentives.

Pendant, divers arguments tendent actuellement à placer le canal de Herring dans une position particulière et privilégiée : les conclusions de l'étude au microscope électronique dans le cours de la formation des néo-canaux en expérimentation animale, localisent en effet à ce niveau le potentiel néo-formatif ; les observations histochimiques de DESMET qui voit les cellules ovales, dont les caractères s'identifient à ceux des cellules du passage de Herring, posséder une double potentialité et se transformer aussi bien en cholangiocyte qu'en hépatocyte, tous ces faits tendent à faire du canal de Herring un segment indifférencié, au rôle déterminant : il serait chargé, en réponse à différentes agressions, du pouvoir de régénérer le parenchyme ou d'établir éventuellement un réseau biliaire de suppléance. Nous rejo-

gnons là l'opinion de SCHAPER et COHEN qui localisent le pouvoir régénérateur en un segment indifférencié situé à la jonction parenchyme hépatique - voies biliaires.

Enfin et indépendamment du rôle dévolu au passage de Herring, deux faits tendent à accréditer la conception de ARON quant à l'origine hépatique des voies biliaires : MELNICK observe chez l'enfant et l'adulte la formation de canaux biliaires à partir des travées hépatiques ; BUYSENS, en pathologie humaine et chez le lapin, retrouve des structures tubulaires absolument isolées de tout segment biliaire et en déduit leur origine parenchymateuse.

Fort de ces données embryologiques contradictoires, on peut cependant tenter une explication pathogénique :

- FIBROANGIOADÉNOMATOSE BILIAIRE : il se forme au cours de l'embryogénèse normale un nombre de canaux péri et intra-lobulaires plus important qu'il n'est habituel ; ceux-ci, aboutissant de la simple exagération du processus normal d'embryogénèse, entrent en connexion aussi bien avec les hépatocytes qu'avec les voies biliaires excrétrices. Certains de ces canaux, primitivement destinés à s'exclure du parenchyme et à proliférer pour former les plus gros canaux interlobulaires (ARON), pourraient également ne subir que partiellement ce processus et demeurer plus ou moins dilatés au voisinage de l'espace porte. De toute façon, ces modalités expliquent et les caractères morphologiques des canaux, et leur situation portale, et leurs connexions.

- FOIE POLYKYSTIQUE : les hypothèses diffèrent selon que l'on considère des voies biliaires intra-hépatiques naissant en bloc à partir des hépatocytes (ARON) ou bien une origine différente pour le passage de Herring d'une part, le reste des voies biliaires intra-hépatiques d'autre part.

— Si les voies biliaires intra-hépatiques sont toutes formées à partir des hépatocytes, il faut admettre la naissance de canaux biliaires ectopiques, isolé primitivement des autres voies biliaires par une aberration locale de l'organisation supérieure responsable du développement hépatique. Ces canaux biliaires ectopiques, exclus des voies biliaires, n'ont de ressource qu'en une croissance en vase clos qui aboutit à une structure kystique plus ou moins volumineuse suivant le potentiel de multiplication des cellules. On peut également supposer que certains canaux biliaires normalement conformés peuvent secondairement perdre leurs connexions avec les hépatocytes et avec les voies excrétrices, soit par un phénomène de sclérose, soit par une prolifération papilliforme de leurs parois à l'intérieur même de la lumière. Secondairement, le processus de croissance est identique.

— Si au contraire les voies biliaires intra-hépatiques naissent partie de l'ébauche biliaire primitive, partie des travées hépatiques, on peut plus facilement comprendre que l'absence de jonction entre les deux segments formés ait pour conséquence l'apparition dans certaines zones du lobule et particulièrement au voisinage de l'espace porte, de canaux aveugles dont la seule voie possible, lorsque survient la multiplication cellulaire normale qui accompagne la croissance, sera vers une augmentation du volume de la cavité ainsi isolée. L'absence de jonction de ces canaux borgnes avec les voies excrétrices les rendant inaptes à vecter la sécrétion biliaire des hépatocytes, expliquerait, par le caractère non fonctionnel de ces canaux, la disparition secondaire de leur jonction avec les capillicules biliaires.

— Quant à la dilatation des voies biliaires segmentaires, elle paraît répondre à une perturbation du processus de croissance : certaines zones se développent normalement, d'autres, en réponse à un stimulus inconnu, voient leurs cellules proliférer activement, ce qui engendre une dilatation locale du calibre de ces canaux ; il y a là asynergie dans la croissance cellulaire imputable soit à une viciation locale du récepteur cellulaire, ceci à différents étages, soit à une incitation anormale à partir de l'organisateur responsable.

L'ensemble des mécanismes envisagés fait intervenir une viciation primitive de l'embryogénèse : elle peut être due à une anomalie génétique, transmise de façon récessive eu égard à la répartition hétérogène des malformations dans une même famille, et par exemple à la curieuse apparition de cas de fibroangioadénomatose dans une même fratrie. Mais l'on peut également envisager l'intervention au cours de la gestation, d'un agent pathogène extérieur dont l'action aboutirait à la constitution d'un trouble caractéristique, non pas de l'agent pathogène lui-même, mais du stade de développement embryonnaire au cours duquel il survient : précoce, il perturberait essentiellement la genèse des grosses voies biliaires ; plus tardif, il vicierait surtout l'organisation des petits canaux à l'échelon lobulaire. Quant à la formation de petits canaux exclus d'où naîtrait le foie polykystique, elle pourrait survenir durant une période beaucoup plus étendue de l'embryogénèse, ce qui pourrait expliquer l'incidence beaucoup plus grande de cette dernière malformation par rapport aux deux autres.

Poussons plus avant cette hypothèse et supposons que l'agent pathogène survient plus tardivement à un stade où les voies biliaires sont déjà formées : l'on serait tenté de nier toute action possible, tout au moins dans le sens des syndromes apparemment malformatifs que nous étudions. Et pourtant : l'expérimentation animale, nous l'avons vu, permet de reproduire les lésions histologiques tout à fait comparables à la fibroangioadénomatose biliaire : rien n'y manque,

ni la prolifération des petits canaux biliaires, ni leur point de départ portal, ni les modifications de calibre et de forme, ni la sclérose conjonctive qui les cerne, ni l'invasion du lobule par sa périphérie. Rien, pas même la nature cubique ou cylindrique du revêtement épithélial, pas même l'hypertension portale puisque la rate se trouve régulièrement augmentée de volume. Quant aux lésions rénales, elles n'ont pas été recherchées systématiquement, et MORUYA signale des modifications histologiques dans le rein.

De même, on assiste en expérimentation animale à la formation de structures kystiques qui peuvent prendre des dimensions colossales ; l'accord n'est pas réalisé sur le point précis des communications entre ces kystes et les voies biliaires. Cependant GUPTA, avec la thioacétamide, obtiendrait des formations kystiques exclues : l'analogie avec le foie polykystique, telle qu'on l'observe en clinique, apparaîtrait donc frappante.

Cependant, la dilatation des voies biliaires segmentaires n'a jamais été obtenue expérimentalement, du moins à notre connaissance. Nous avons vu également que l'expérimentation utilisant microscopie électronique et histochimie, localisait au niveau des canaux de Herring toutes les aptitudes prolifératrices hépato-biliaires.

Rien ne nous interdit d'écrire que, dans le foie humain, soit au cours de la gestation, soit même après la naissance, sous une influence pathogène qui reste à déterminer, les cellules bordant les canaux de Herring ne puissent entreprendre un processus de prolifération et de différenciation biliaire aboutissant à la constitution d'un réseau de néo-canaux biliaires richement anastomosés, plus ou moins nombreux, plus ou moins ectasiques suivant l'intensité même du phénomène de multiplication cellulaire : le tissu conjonctif qui forme leur atmosphère habituelle apparaîtrait à leur contact et sous leur influence (GRISHAM), ou bien, pour en revenir à la conception de CADE et CROIZAT, représenterait l'intermédiaire responsable de leur croissance (ce point rejoint dans un certain sens les conceptions embryologiques de ARON qui voit les cellules subir la transformation biliaire électivement au contact de la sclérose portale).

Ainsi se formeraient les lésions anatomiques caractéristiques de la F.A.A. biliaire.

Nous avons vu également MELNICK décrire la transformation chez l'adulte d'hépatocytes rangés en structure tubulaire, en cholangiocytes typiques. Il est concevable que de telles formations trouvent difficilement leur voie vers les canaux excréto-biliaires, et que leur destinée de bourgeons borgnes se fasse vers la constitution de kystes totalement oblitérés, dont la croissance par multiplication cellulaire aboutira aux cavités macroscopiques exclues, telles qu'on les observe

dans le foie polykystique. Cependant, il reste difficile d'expliquer l'occurrence de dilatation des grosses voies biliaires intra-hépatiques sans recourir à la théorie des dysembryoplasies.

Ainsi, et sans nier l'éventualité d'une origine dysembryoplasique à ces différentes anomalies morphologiques, il nous semble que la prolifération de canaux biliaires, normalement conformés, en nombre considérable, l'éventualité d'ectasies de leur lumière, ne sont qu'une réponse univoque des cellules bordant les canaux de Herring (cellules ayant conservé une double potentialité morphogénique grâce à un certain degré d'indifférenciation), à des agressions variées et non spécifiques : nous voyons un tel phénomène survenir dans la cirrhose biliaire ; nous l'avons observé en expérimentation animale à la suite de différentes intoxications ; certains facteurs carentiels ou hormonaux peuvent même l'induire chez les animaux d'expérience (GILLMAN). Dans le cas de la mucoviscidose, une telle prolifération survient dans certains lobules à la suite d'obstructions localisées. On pourrait même expliquer de telle façon, dans la dilatation des voies biliaires segmentaires, l'occurrence d'une prolifération ductulaire ectasique dans certaines zones par la présence de calculs dans certaines des grosses cavités. Tous les agents responsables sont loin d'avoir été envisagés : une agression toxique ou virale encore méconnue, agissant par voie trans-placentaire, ou directement chez le nourrisson, pourrait parfaitement rendre compte de la constitution des lésions que l'on veut spécifiques de la F.A.A. biliaire. Pour le cas particulier du foie polykystique, le phénomène induit serait la transformation cholangiocytaire des hépatocytes.

Dans le cadre de ces différentes hypothèses, il faudrait encore expliquer la distribution irrégulière des trois affections dans les deux sexes : F.A.A. biliaire à répartition homogène, foie polykystique réputé dominer dans le sexe féminin ; dilatation des voies biliaires segmentaires nettement plus fréquente chez l'homme ; à quoi l'on peut opposer que les statistiques importantes de MELNICK, MOSKOWICZ, GARSAUX ne montrent aucun déséquilibre entre les deux sexes pour la répartition du foie polykystique et que pour la dilatation des voies biliaires segmentaires les cas étudiés restent trop peu nombreux pour que l'on puisse en tirer une statistique valable.

Nous avons regroupé, dans les deux tableaux ci-après, les principaux caractères anatomiques, cliniques et histologiques des syndromes étudiés ici.

TABLEAU VII

	HISTOLOGIE				
	CHOLANGIECTASIES		Fibrose	Vaisseaux	Parenchyme
	Portales	Extraportales			
Mucoviscidose	- Focales - Communicantes	0	Focale	Pas de lésion primitive (congestion passive et HTP)	- Stéatose - Stase biliaire
Fibro Cholangiomatose	- Constantes - Communicantes	Péri-lobulaires	Intense Portale et Péri-lobulaire	Aplasie veines portes ? Compression secondaire ?	Lésions péri-lobulaires
Dilatation des voies biliaires segmentaires	- Eventuelles - Communicantes	Dans la paroi des voies segmentaires ectasiques	Non	Normaux	Normal sauf lésions secondaires à l'angiocholite
Foie polykystique	- Eventuelles - Exclues des VB ?	Complexes de Meyenburg (Exclus des VB ?)	Pérıkyste	Normaux	Normal sauf atrophie compressive
Cholangio Kystomes expérimentaux	- Constantes - Communicantes	Périlobulaire Voire intra lobulaires Kystes exclus ?	Souvent majeure parfois discrète (ANIT)	Normaux	Hépatite toxique Cirrhose biliaire Tumeurs ANIT : peu de lésions

TABLEAU VIII

Nomenclature	Génétique	ASPECT MACROSCOPIQUE ET LESIONS ASSOCIEES				Biologie hépatique	Hypertension portale
		Foie	Voies biliaires	Reins	Autres organes		
Mucoviscidose	++	Liese puis rétraction capsulaire puis pseudo-lobulation	Atrésie des V.B. extra hépatiques (assez fréquente)	0	Atteinte de toutes les glandes exocrines	Normale	Tardive
Fibro- cholangiomatose	Certaines fratries ?	Non nodulaire	Lésions possibles : - VB extra hépat. (Dilat. fusiforme) - VB intra hépat.	Néphro-spon-giose (inconstante)	Malforma-tions diverses	Normale	Presque constante
Dilatation des voies biliaires segmentaires	?	Normal, sauf zones dépressives	Ectasies communicantes des VB intra hépat. Dilatation fusiforme du cholédoque	+ Néphro-spon-giose	0	Normale	Absente dans les formes pures
Foie polykystique	Cas familiaux	Métamorphose polykystique	Normales	Méta-morphose polykystique	Malforma-tions diverses	Normale	Absente en règle
Cholangio-kystomes expérimentaux	0	Nodulaire	Extra hépatiques normales (sauf ligature)	Parfois lésions associées	?		Spléno-mégalie possible

CONCLUSIONS

Nous avons étudié différentes conditions pathologiques et expérimentales dont l'unité repose sur une lésion histologique commune : la prolifération des petits canaux biliaires associée à une dilatation de leur lumière, dans l'espace porte, à son voisinage, voire en plein lobule hépatique.

A propos d'une observation de mucoviscidose, compliquée de cirrhose multi-lobulaire, nous avons revu l'ensemble de la littérature ; les lésions hépatiques passent par trois stades : hyperplasie ductulaire simple, totalement latente, fibrose biliaire focale et cirrhose biliaire multi-lobulaire avec concrétions. Seuls les stades les plus évolués ont une traduction clinique, l'hypertension portale accompagnant l'hépatomégalie. Les lésions anatomiques macroscopiques du foie sont alors caractéristiques (foie pseudo-lobulé).

L'histologie associe fibrose et cholangiectasies. La topographie focale des lésions est assez particulière, de même que les concrétions qui obstruent les canaux biliaires et seraient à l'origine de l'ensemble des autres lésions. Leur nature histo-chimique n'est pas entièrement connue.

Une surcharge glycogénique et un double déficit enzymatique observés dans notre cas grâce à la microscopie électronique et à l'histo-chimie, nous amènent à poser le problème d'une relation de cause à effet ou d'une association fortuite.

Quatre observations personnelles de fibrocholangiomatose hépatique et 73 cas recueillis dans la littérature nous permettent de faire le point sur cette affection :

L'histologie associe prolifération, dilatation des petits canaux biliaires, fibrose portale et péri-lobulaire, sans lésion parenchymateuse et sans dissection du lobule. Les anomalies des vaisseaux sont discutées et inconstantes, mais plusieurs cas d'hypoplasie de la veine porte sont signalés. Le fait capital est que les canaux surnuméraires communiquent avec les voies biliaires.

L'hypertension portale est la menace la plus grave. Son mécanisme un peu particulier est envisagé. Le pronostic après shunt portocave apparaît favorable.

Parmi les nombreuses lésions dystrophiques associées, particulièrement chez les nouveau-nés, l'atteinte rénale est la plus fréquente, le plus souvent sous forme de néphro-spongieuse. Il n'existe pas de cas héréditaires, mais plusieurs cas sont observés dans certaines fratries.

Les lésions de l'espace porte dans la dilatation congénitale des voies biliaires segmentaires intra-hépatiques doivent être considérées en fonction de trois grandes formes anatomiques :

- 1) Dans la forme pure, dont nous rapportons 4 cas observés dans le Service du Professeur J. CAROLI, seules les grosses voies segmentaires sont intéressées par des dilatations communiquant avec les voies biliaires.
- 2) Une deuxième forme est individualisée à partir d'une seule observation personnel ; un cas voisin paraît celui de R. CASTELLI. Les dilatations siègent sur les canaux les plus périphériques de l'arbre biliaire et ont un contenu bilieux.
- 3) La troisième forme est faite de l'association à la forme pure des lésions de fibrocholangiomatose sus-décrites. Huit observations semblables sont retrouvées dans la littérature. L'extériorisation clinique se fait soit par hypertension portale, soit par angiocholite.

Un des caractères de cette affection est la fréquence des lésions rénales, souvent du type néphro-spongieuse. L'incidence familiale n'est pas retrouvée. La prédominance dans le sexe masculin n'est pas formelle :

Les complexes de Meyenbourg du foie polykystique sont envisagés à propos d'une observation et en fonction de la bibliographie : ils sont faits de formations biliaires plus ou moins dilatées et groupées au sein d'un tissu conjonctif peu dense, soit dans l'espace porte, soit dans un lobule hépatique. L'accord n'est pas réalisé quant à leur signification exacte et à leurs connexions : on tend à y voir, intéressés par le plan de coupe, les prolongements d'une cavité unique, ramifiée et exclue des voies biliaires, kyste en puissance.

On sait que l'affection peut prendre un caractère familial et s'associe fréquemment à une polykystose rénale vraie.

L'expérimentation animale permet de reproduire des lésions voisines (prolifération et dilatation des cholangioles) par divers procédés : intoxication par thioacétamide, jaune du beurre, éthionine, alpha-naphtyl isothiocyante, ligature des voies biliaires, etc.

A partir des travaux expérimentaux effectués dans le laboratoire du Professeur CAROLI (thioacétamide, ligatures) et des données de la littérature, nous avons retracé les différents temps de ces expériences.

Puis nous avons envisagé, après l'aspect histologique des lésions obtenues, leur histogénèse en fonction de l'histo-chimie et de la microscopie électronique : les cellules ovales apparaissent à partir des cellules du canal de Hering ; elles forment des canaux biliaires susceptibles de se dilater et dont les connexions avec les voies biliaires excrétrices sont établies.

Au terme de cette étude et après un rappel de l'embryogénèse des voies biliaires intra-hépatiques, nous avons discuté :

a) Des rapports unissant les différents syndromes envisagés : si la mucoviscidose s'individualise d'elle-même, les trois autres affections restent très voisines et peuvent même se combiner deux à deux dans un même foie. Cependant, leur autonomie reste franche tant sur le plan anatomique que sur le plan symptomatique.

b) De la signification des cholangiectasies observées dans chacun d'eux en opposant :

- les canaux en prolifération focale, d'origine obstructive, observés dans la mucoviscidose ;
- l'envahissement diffus, du foie, dans la fibrocholangiomatose, par des canaux dilatés et communiquant avec les voies biliaires ;
- les complexes de Meyenburg, exclus des voies biliaires.

c) De l'étiopathogénie, en faisant appel aux théories dysembryoplasiques.

d) Cependant, les faits expérimentaux démontrent amplement la non-spécificité des lésions observées et la possibilité de les provoquer chez l'être vivant après la naissance. Ils démontrent également l'origine probable de la prolifération biliaire.

C'est pourquoi, dans la mesure où extrapoler à l'homme les faits établis chez l'animal ne paraît pas trop hasardeux, nous pensons que la prolifération et l'ectasie des canaux biliaires, telles qu'on peut l'observer dans la fibrocholangiomatose, ne sont qu'une réponse des cellules bordant le passage de Hering à des stimuli variés. Sous l'influence d'agents pathogènes inconnus, ces cellules prolifèrent et reproduisent des structures biliaires typiques, dont la fonction n'est pas élucidée. Il s'agit là d'une réaction non spécifique, donc d'une lésion non spécifique, et il n'est guère surprenant que l'on puisse la découvrir dans les affections aussi différentes que la fibrocholangiomatose, la mucoviscidose, les cirrhoses biliaires et l'intoxication par le jaune du beurre.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
DEROT

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- ABALLI (A.J.), PALACIO (A.G.), TORROELLA (E. Jr), AGUIRRE (F.), BORRAJERO (I.), PRENDES (Z.). — Fibrosis congenita del Hígado y enfermedad poli-quística. (*Revista Cubana de Pediatric*, 1957, 29: 505.)
- ALLAN (F.N.), BOWIE (J.J.), MAC LEOD (J.), ROBINSON (W.L.). — Behaviour of depancreatized dogs kept alive with insulin. (*Brit. J. Exp. Path.*, 1924, 5, 75-83.)
- ANDERSEN (D.H.). — Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to coeliac disease. (*Am. J. Dis. Child.*, 1938, 56: 344.)
- AREY (J.B.). — Cystic lesions of kidney in infants and children. (*J. Pediat.*, 1959, 54, pp. 429-445.)
- AREY (L.B.). — Developmental anatomy. (1 vol., Philadelphia, W.B. Saunders C^o ed., 1941.)
- AUBERTIN (E.), DUBOURG (G.), KERMADEC (J.), FONTAN (F.), NONE (Ch.), AUBERTIN (J.), BILDSTEIN (G.). — Un cas de syndrome de Banti par fibro-angioadénomatose hépatique. (*J. de Méd. de Bordeaux*, février 1962, pp. 157-167.)
- AUVERT (J.). — Les cirrhoses de l'enfant avec hypertension portale. Analyse de 5 cas dont 4 traités chirurgicalement. (*Rev. Internat. Hépat.*, 1955, 5, pp. 1243-1294.)
- AUVERT (J.P.). — Hypertension portale par blocage extra-hépatique. (*J. de Chirurgie*, 1958, 76, 5, 695-698.)
- AUVERT (J.). — Hypertension portale de l'enfant: problèmes de diagnostic et de traitement. (*Path. et Biol.*, 1961, 9, 1137-1342.)
- BABER (M.D.). — A case of congenital cirrhosis of the liver with renal tubular defects akin to those in the Fanconi syndrome. (*Arch. Dis. Childhood*, 1956, 31, 335-339.)
- BAGGENTOSS (A.H.), KENNEDY (R.L.J.). — Fibrocystic disease of the pancreas. Study of 14 cases. (*Am. J. Clin. Path.*, 1945, 15, 64-70.)
- BANSON (B.B.), GRISHAM (J.W.), HARTROFT (W.S.). — Altered pathogenesis of experimental (choline deficient) cirrhosis following dietary modifications. (*Fed. Proc.*, 1959, 18, 468.)

- BARBERO (G.J.), KIM (I.C.), MAC GAVRAN (J.). — Simplified technique for sweat test in diagnosis of fibrocystic disease of pancreas. (*Pediatrics*, Springfield, 1956, 18, 189-192.)
- BARON (M.). — La fibroadénomatose biliaire avec hypertension portale : à propos d'une observation. (*Thèse*, Paris, 1960.)
- BARRE (Y.), PAOLAGGI (J.), PRÉVOT (P.), DUBURJEAN (J.). — Deux cas de kystes embryonnaires multiples du foie. Rôle particulier de la capsule de Glisson. (*Arch. Mal. App. Digestif*, 1961, 783-789.)
- BARRE (Y.), PAOLAGGI (J.). — A propos des polykystoses hépatiques. (*Clinique*, 1962, 57, 345-346.)
- BEAU (A.), PRÉVOT (J.), MANCIAUX (M.), GUERCI. — Un nouveau cas de malformation polykystique congénitale des voies biliaires. (*Journal de Chirurgie*, 1960, 80, 4, pp. 442-451.)
- BENHAMOU (J.P.), FAUVERT (R.). — Hémodynamique normale et pathologique de la circulation porto-hépatique. Etude manométrique. (*Revue du Praticien*, 1961, XI, 111-124.)
- Hypertension portale par bloc intra-hépatique. (*Revue du Praticien*, 1961, XI, 145-164.)
- BENHAMOU (J.P.). — Classification physio-pathologique des syndromes d'hypertension portale. (*Path. et Biol.*, 1961, 9, 1305-1310.)
- BÉRAUD (C.), BRICAUD (H.), PÉRISSAT (J.), TRAISSAC (F.J.). — La circulation intra-hépatique au cours des cirrhoses. (*Rev. Internat. Hép.*, 1962, XII, 935-958.)
- BERTOLETTI (E.). — Istologica patologica ed istochimica della fibrosi cistica del pancreas. (*Minerva Pediatrica*, 1961, 13 : 1270-1275.)
- BESANÇON (L.J.), LAMOTTE-BARILLON (S.). — Essai de confrontation clinique, biologique et histologique de quelques maladies du foie. (*Sem. Hôp. Paris*, 1950, 26, 1941-1961.)
- BIALESTOCK (D.). — The morphogenesis of renal cysts in the still born studied by microdissection technique. (*J. Path. Bact.*, 1956, 71, 51.)
- BIGELOW (N.H.). — The association of polycystic kidneys with intra-cranial aneurisms and other related disorders. (*Amer. J. Med. Sci.*, 1953, 225, 5, 485-495.)
- BLAKEMORE (A.H.). — Indications for portacaval anastomosis ; analysis of cases. (*Surg. Gynec. Obst.*, 1947, 84 : 645.)
- BLOOM (W.). — The embryogenesis of human bile capillaries and ducts. (*Am. J. Anat.*, 1926, 36 : 451-465.)
- BLUM (M.), MÜLLER (N.). — Ein Beitrag zur Klinik und Pathologischen Anatomie der Cystenleber. (*Deutsch. Arch. Klin. Med.*, 1932, 173-206.)
- BODIAN. — Fibrocystic disease of the pancreas. (London, Heinemann, 1952, 1 vol.)

- BODIAN (M.), NEWNS (G.H.). — Hépatite néo-natale. (*Arch. Fr. Péd.*, 1953, 10, 169-173.)
- BOQUIEN (Y.), LÉGER (L.), GUYET (P.). — Deux cas de dilatation congénitale des canaux biliaires intra-hépatiques associés à une cirrhose du foie et à des malformations diverses. (*Rev. Méd. Chir. Mal. Foie*, 1958, 33, n° 2, 73-86.)
- BERRMANN (R.). — Zur Frage der Cystischen Entartung der Leber. Ein Beitrag zur Kenntnis der Gallengaugscystadenome. (*Bibl. Med. Abth.*, Heft 13, Stuttgart, Naegle, 1900.)
- BOURILLON (J.J.). — Le syndrome d'hypertension portale chez l'enfant. (*Thèse*, Paris, 1954.)
- BOYER (Ch.). — Development of the golden hamster. (*J. Morphol.*, 1948, 83: 13-14.)
- BRADLEY (O.C.). — A contribution to the morphology and development of the mammalian liver. (*J. Anat. Physiol.*, 1909, 43: 1-42.)
- BRISTOWE (J.S.). — Cystic disease of the liver associated with similar disease of the kidneys. (*Trans. Path. Soc. Lond.*, 1856, 7: 229-235.)
- BUNTING (C.H.). — Congenital cystic kidney and liver with a family tendency. (*J. Exp. Med.*, 1906, 8, 271-288.)
- BUYSENS (N.). — The distribution pattern of the small intra hepatic human bile ducts. (*Acta Anat.*, 1959, 38: 63-78.)
- La prolifération des canaux biliaires et la formation des structures tubulaires au cours des affections hépatiques en pathologie humaine et expérimentale. (*Rev. Belg. Path.*, 1962, 29: 5-115.)
- CACCHI (R.), RICCI (V.). — Sur une rare malformation kystique multiple des pyramides rénales, le rein en éponge. (*J. d'Urologie*, 1949, 55, 497-519.)
- CADE, CROIZAT. — Hémorragie cérébro-méningée chez un porteur de reins polykystiques. Coexistence de kystes hépatiques. (*Lyon Médical*, 1926, t. I, 249-250.)
- CAMERON (G.R.), OAKLEY (C.L.). — Ligation of the common bile duct. (*J. Path. Bact.*, 1932, 35, 769-798.)
- CAMERON (G.R.), HAZAN (S.M.). — Disturbance of structure and function in the liver as the result of biliary obstruction. (*J. Path. Bact.*, 1958, 75, 333-349.)
- CAMERON (G.R.), HOV (C.T.). — The response of the intra hepatic bile ducts to chemical injury. (*J. Path. Bact.*, 1961, 82, 95-107.)
- CAMPBELL (G.S.), BICK (H.D.), PAULSEN (E.P.), LOBER (P.H.), WATSON (C.J.), VARCO (R.L.). — Bleeding oesophageal varices with polycystic liver. Report of three cases. (*New England J. Med.*, 1958, 259, 904.)

- CAROLI (J.), MARCOULIDES (G.). — Contribution à la pathogénie des dilatations congénitales du cholédoque. (*Arch. Franç. Pédiatrie*, 1954, 7, 545-547.)
- CAROLI (J.), SOUPAULT (R.), KOSSAKOWSKI (J.), PLOCKER (L.), PARADOWSKA (Mme). — La dilatation polykystique congénitale des voies biliaires intra-hépatiques : essai de classification. (*Sem. Hôp. Paris*, 1958, n° 8/2, 128-135.)
- CAROLI (J.), COUINAUD (C.). — Une affection nouvelle sans doute congénitale des voies biliaires : la dilatation kystique unilobaire des canaux hépatiques. (*Sem. Hôp.*, 1958, n° 8/2, 496/sp, 136-142.)
- CAROLI (J.), ETÈVE (J.), EMERIT (B.). — Un nouveau cas de dilatations polykystiques congénitales des voies biliaires intra-hépatiques. (*Sem. Hôp. Paris*, 1960, 28/6, 1791/sp, 395-404.)
- CAROLI (J.), GAROUI (M.), HAFFAR (M.). — Les kystes biliaires simples : 6 observations personnelles. (*Rev. Mal. Foie*, 1961, 36-4, 159-180.)
- CAROLI (J.). — Affections des voies biliaires intra-hépatiques. (*Médecine et Hygiène*, 1961, 19, 867-869.)
- CARRUTHERS (J.S.), STEINER (J.W.). — Studies on the fine structure of proliferated bile ductules. I. Changes of cytoarchitecture of biliary epithelial cells. (*Can. Med. Assoc. J.*, 1961, 85, 1223-1236.)
- CARRUTHERS (J.S.), KALIFAT (S.R.), STEINER (J.W.). — The ductular cell reaction of rat liver in extrahepatic cholestasis. II. The proliferation of connective tissue. (*Exper. Molec. Path.*, 1962, 1, 377-396.)
- CASTELLI (R.). — Angiomes biliaires multiples du foie. (*Arch. de Méd. Exp. et d'Anat. Path.*, 1913, 25, 623-635.)
- CHAIKOFF (I.L.), CONNOR (C.L.), BISKIND (G.R.). — Fatty infiltration and cirrhosis of the liver in depancreatized dogs maintained with insulin. (*Am. J. Path.*, 1938, 101, 101-110.)
- CHANG (J.P.), SPAIN (J.D.), GRIFFIN (A.C.). — Histochemical manifestation of early changes in rat liver during carcinogenesis induced by 3-methyl L dimethyl aminoazobenzene. (*Cancer Research*, 1958, 18, 670-675.)
- CHAPTAL (J.), JEAN (R.), PAGES (P.), DOSSA (D.), LHORET (R.). — Etude sur la fibroangiomatose biliaire congénitale. (*Pédiatrie*, 1961, 2, 121-136.)
- CHARRIER (M.). — Maladie polykystique localisée du foie. Intervention. Guérison. (*Bull. Mém. Soc. Nat. de Chirurgie*, séance du 22 octobre 1930, 1131.)
- CHENDEROVITCH (J.). — Les mécanismes de l'hypertension portale au cours des cirrhoses nodulaires. (*Path. Biol.*, 1961, 9, 1317-1322.)
- CLAIREAUX (A.E.). — Fibrocystic disease of the pancreas in the newborn. (*Arch. Dis. Child.*, 1956, 31 : 22.)
- CLARKE (C.), HADFIELD (G.). — Congenital pancreatic disease with infantilism. (*Quart. J. Med.*, 1923-1924, 17, 358.)

- CLATWORTHY (H.W.), ANDERSON (R.G.). — The development and growth of the human embryo and fetus. (*Amer. J. Dis. Child.*, 1944, 67, 167.)
- CLAUDE (H.). — La maladie polykystique du foie. (*Bull. Soc. Anat. Paris*, 1896, 10 : 109.)
- COMFORT (M.W.), GRAY (H.K.), DAHLIN (D.C.), WHITESELL (F.B.). — Polycystic disease of the liver : study of 24 cases. (*Gastroenterology*, 1952, 20 : 60.)
- CORCOS (V.), CAROLI (J.), PORCHER (P.). — L'exploration non opératoire des voies biliaires intra-hépatiques : la tomocholangiographie intra-veineuse morphinique. (*Ann. Radiol.*, 1962, 5, 683-698.)
- CORCOS (V.). — La dilatation congénitale des voies biliaires intra-hépatiques. (*Thèse*, Paris, 1963, dactyl.)
- CORRE (C.), MARIANI (P.L.), REVIRDIN (R.). — Etude histologique des modifications déterminées dans le foie des rats par l'administration de substances azoïques. (*Bull. Assoc. Franç. Etudes du Cancer*, 1951, 38, 144-145.)
- COSTANTINI (H.), DUBOUCHER (H.). — Des adénomes biliaires kystiques (adénokystomes ou cystadénomes biliaires) et spécialement des grands kystes biliaires chirurgicaux du foie. (*Journal de Chirurgie*, 1923, 21 : 1.)
- COUINAUD (C.). — Le foie. (*Etudes Anatomiques et Chirurgicales*, 1 vol., Paris, Masson édit., 1957.)
- COURTOIS-SUFFIT (M.), CHARLEUX (H.). — Cystadénomes biliaires et maladie polykystique du foie. (*Sem. Hôp. Paris*, 1960, 36, 3408-3414.)
- COUVELAIRE (A.). — Sur la dégénérescence kystique congénitale des organes glandulaires et en particulier des reins et du foie. (*Ann. Gyn. Obst.*, 1899, 52, 453-482.)
- CRAIG (J.M.), GELLIS (S.S.), HSIA (D.Y.). — Cirrhosis of the liver in infants and children. (*A.M.A. J. Dis. Child.*, 1955, 90 : 299.)
- CRAIG (M.), HADDAD (H.), SCHWACHMAN (H.). — The pathological changes in the liver in cystic fibrosis of pancreas. (*A.M.A. J. of Dis. of Child.*, 1957, 93, pp. 357-369.)
- CRISMER (R.), LANBERMONT (J.). — Stase portale en rapport avec un foie polykystique : cause favorisante d'hématémèse chez un ulcéreux du bulbe. (*Acta Gastroenterologica Belgica*, 1952, XV, 628.)
- DANES (B.S.). — The influence of thioacetamide on tissue culture cells. (*Exp. Cell. Res.*, 1961, 25, 149-160.)
- DARGET (R.), BALLANGER (R.). — Sur un cas de rein en éponge. (*J. d'Urologie*, 1954, 60, pp. 713-715.)
- DAVIS (C.R.). — Non parasitic cyst of the liver. (*Am. J. Surg.*, 1937, 35, 590-594.)

- DEBRÉ (R.), LAMY (M.). — La cirrhose hépatique congénitale et familiale. (*Ann. Médecine*, 1946, 47-1, 48-87.)
- DESMET (V.). — Histochemische studie Bij de Experimentele Lever Carcinogenese. (*Arschia Vitgaven N.V.*, Brussel, 1963.)
- DEUTSCH (E.). — Congenital cystic disease of the kidneys and liver complicated by cholangitis: case report. (*Gastroenterology*, 1953, 23, 92-96.)
- DUNSKY (I.). — Congenital biliary cirrhosis. (*Amer. J. Dis. Child.*, 1946, 71, 150-161.)
- DUSTIN. — Etude critique du syndrome de Banti. (*Acta Gastroenterologica Belgica*, 1952, XV, 5, 317.)
- ELIAKIM (M.), EISNER (M.), UNGAR (H.). — Experimental intra-hepatic obstruction jaundice following ingestion of alpha naphthyl isothiocyanate. (*Bull. Res. Council Israel*, 1959, 8 E, 7-17.)
- ELIAS (H.). — The hepatic lobule and its relation to the vascular and biliary systems. (*Am. J. Anat.*, 1949, 85, 378-456.)
- FARBER (E.). — Similarities in the sequence of early histological changes induced in the liver of the rats by ethionine acetylaminofluorene and 3 methyl 4 dimethylaminoazobenzine. (*Cancer Research*, 1956, 16, 142-148.)
- Carcinoma of the liver in rats fed ethionine. (*A.M.A. Arch. Path.*, 1956, 62: 445-453.)
- FARBER (S.). — Pancreatic function and disease in early life. (*Arch. of Path.*, 1944, 37: 238-250.)
- FAVRE (M.). — Sclérose du foie chez des nouveau-nés morts au cours du travail ou rapidement après la naissance. (*Thèse*, Lyon, 1937.)
- FELDMAN (M.). — Polycystic disease of the liver. (*Am. J. Gastroent.*, 1958, 29-83.)
- FERRON (A. DE), GARDEFF (A.), FERRON (C.), JULIEN (A.J.). — La fibroangioadénomatose du foie avec hypertension portale: clinique, radiologie et traitement. (*Presse Méd.*, 1961, 69, 25, 1147-1150.)
- La fibroangioadénomatose du foie avec hypertension portale: anatomie pathologique, physio-pathologie, nosologie. (*Presse Méd.*, 1961, 69, 25, 1406-1409.)
- FERRON (C. DE). — Les cirrhoses au cours des malformations des voies biliaires. (*Méd. Infant.*, 1961, 68, pp. 19-31.)
- FIESSINGER (N.). — Diagnostics difficiles. (Paris, Masson édit., 1943.)
- FISHER (N.F.). — Attempts to maintain life in totally pancreatectomized dogs indefinitely by insulin. (*Am. J. Physiol.*, 1929, 69, 634-643.)
- GAROU (M.). — Contribution à l'étude des kystes biliaires simples du foie. Etude laparoscopique et gammagraphique à propos de 6 observations personnelles. (*Thèse*, Paris, 1961.)

- GATZIMOS (C.D.), JOWITT (R.H.). — Jaundice in mucoviscidosis. (*A.M.A.J. Dis. Child.*, 1955, 89, 182.)
- GEORG (J.), MELLEMGAARD (K.), TYGSTRUP (N.), WINKLER (K.). — Venoarterial shunt in cirrhosis of the liver. (*Lancet*, 1960, 7129: 852.)
- GÉRAUDEL (E.). — Parenchyme hépatique et bourgeon biliaire. (Masson édit., 1909.)
- GIBSON (J.B.), RODGERS (H.W.). — Portal hypertension in fibrocystic disease of the pancreas. (*Arch. Dis. Child.*, 1957, 32, 164, p. 355.)
- GIEGLER (I.). — Malformation des voies biliaires intra-hépatiques dans la maladie fibro-kystique du pancréas. (*Ann. d'Anat. Path.*, 1960, 5, 115-126.)
- GILLMAN (J.), GILBERT (C.), SPENCE (I.). — Some factors regulating the structure integrity of the intra hepatic bile ducts with special reference to primary carcinoma of the liver and vitamine A. (*Cancer*, 1954, 7, 1109-1154.)
- GIRARD (P.F.), GUINET (P.). — Contribution à l'étude anatomo-pathologique de la maladie polykystique congénitale. Pathogénie du rein polykystique. (*J. Méd. Lyon*, 1943, p. 109.)
- GONCE (J.E. Jr). — The diagnostic and treatment of fibrosis of the pancreas. (*Wisconsin M.J.*, 1951, 50, 447-450.)
- GRANT (H.C.), REES (K.R.). — The precancerous liver: correlations of histological and biochemical changes in rats during prolonged administration of thioacetamide and « butter yellow ». (*Proc. Royal Society*, 1957, 148: 117-136.)
- GRISHAM (J.W.), HARTROFT (W.S.). — Morphologic identification by electron microscopy of oval cells in experimental hepatic degeneration. (*Lab. Invest.*, 1961, 10, 317-332.)
- GRUMBACH (R.), BOURILLON (J.), AUVERT (J.P.). — Maladie fibrokystique du foie avec hypertension portale. (*Sem. Hôp. Paris (Arch. Anat. Pathol.)*, 1954, 30, 74-77.)
- GUÉNIN (P.). — Dilatation congénitale du cholédoque. (*Mém. Acad. Chir.*, 1949, 75, 180-181.)
- GUÉNIN (P.), VIGNALOU (J.), BENHAMOU (J.P.), BOIVIN (P.), MEYER (Ph.), ORCEL (L.). — Dilatation kystique des voies biliaires intra-hépatiques et fibrose hépatique congénitale. (*Rev. Méd. Chir. Mal. Foie*, 1963, 3, 149-162.)
- GUPTA (D.N.). — Nodular cirrhosis and metastasing tumours produced in the liver of rats by prolonged feeding with thioacetamide. (*J. Path. Bact.*, 1956, 72, 415-426.)
- HAMMAR (J.A.). — Über die Erste Entstehung der Nicht Kapillaren Intra Hepatischen Gallengänge beim Menschen. (*Ztschr. Mikr. Anat. Forsch.*, 1926, 5, 59.)

- HANGER (F.M. Jr), GUTMAN (A.B.). — Postarsphenamine jaundice apparently due to obstruction of intra hepatic biliary tract. (*J.A.M.A.*, 1940, 115, 263-271.)
- HARTROFT (W.S.). — Accumulation of fat in liver cells and in lipodistaemata preceding experimental dietary cirrhosis. (*Anat. Rec.*, 1950, 106, 61-87.)
- HENDRICKSON (W.J.). — The development of the bile capillaries as revealed by Golgi's method. (*J. Hopkins Hospital Bulletin*, 1898, 9, 220-221.)
- HENSON (S.W.), GRAY (H.K.), DOCKERTY (M.B.). — Benign tumors of the liver. IV: polycystic disease of surgical significance. (*Surg. Gyn. Obst.*, 1957, 104, 63.)
- HEPP (J.), CAROLI (J.), CACHIN (M.). — Dilatation kystique du cholédoque. (*Bull. Mém. Acad. Chir.*, 1948, 74, 641-644.)
- HERRICK (F.C.). — An experimental study in the cause of the increased portal pressure in portal cirrhosis. (*J. Exper. Med.*, 1960, 28, 239.)
- HICKEL (R.). — Un cas de rein en éponge. (*J. Urol.*, 1953, 59, 408-411.)
- HIMSWORTH (H.P.), GLYNN (L.E.). — Massive hepatic necrosis and diffuse hepatic fibrosis. (*Clin. Sci.*, 1944, V, 93-123.)
- HINKEL (C.L.). — Opacification of renal pyramids in intravenous urography. (*Am. J. Roent.*, 1957, 78, 317-322.)
- MAC INDOE (A.H.). — Vascular lesions of portal cirrhosis. (*Arch. Path.*, 1928, 5, 23.)
— The structure and arrangement of the bile canaliculi. (*Arch. Path.*, Chicago, 1928, 6: 598-614.)
- IVEMARK (B.I.), OLDFELT (V.), ZETTERSTROM (R.). — Familia dysplasia of kidneys, liver and pancreas. A probably genetically determined syndrome. (*Acta Paediatrica*, Uppsala, 1959, 47, 1-11.)
- JOHANSSON (L.), TORNVALL (G.). — Hepatic arterial and portal venous circulation timer in normal and in patients with chronic liver impery. (*Acta Med. Scand.*, 1960, 168: 85.)
- JONES (J.F.X.). — Removal of a retention cyst from the liver. (*Ann. Surg.*, 1923, 77: 68.)
- JOSSEAND (P.), ANNINO (R.), MUGNIÉRY (L.), RONVE (S.L.) et MERLE (H.). — Le rein en éponge. (*Pédiatrie*, 1952, 41, 31-42.)
- KENNA (C.M. Mac), KAMPMEIER (O.F.). — Consideration on development of polycystic kidney. (*J. Urol.*, 1934, 32, 37-42.)
- KERR (D.N.), WARRICK (C.R.), HART MERCER (J.). — A lesion resembling medullary sponge kidney in patients with congenital hepatic fibrosis. (*Clin. Radiol.*, London, 1962, 13, 85-91.)
- KERR (D.N.S.), HARRISON (C.V.), SHERLOCK (S.), MINES et WALKER (R.). — Congenital hepatic fibrosis. (*Quart. J. Med.*, 1961, 30, 91.)

- KINOSITA (R.). — Studies on the cancerogenic chemical substances. (*Transac. Societ. Pathol. Japan.*, 1937, 27 : 665-727.)
- KLAVINS (J.V.), KINNEY (T.D.), KAUFMAN (N.). — Hepatic nodules resembling tumors in rats after administration and with drawal of ethionine. (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1955, 89, 540-543.)
- KNISELY (M.H.), HARDING (F.), DEBACKER (H.). — Hepatic sphincters. (*Science*, 1957, 125, 1023.)
- KOMOROWSKI (V.). — Dégénérescence kystique des reins avec commencement de généralisation dans le foie. (*Bull. Soc. Anat. Paris*, 1876, 51, 12.)
- KORPASSY (B.), KOVACS (K.). — Experimental liver cirrhosis in rats produced by prolonged subcutaneous administration of solutions of tannic acid. (*Brit. J. Exper. Path.*, 1949, 30, 266-272.)
- KRAINER (L.). — Intra hepatic bile duct malformation associated with portal hypertension. (*Gastroenterology*, 1957, 33, 265.)
- LAMY (M.), NÉZÉLOF (C.), JAMMET (M.L.), DRESCH (C.). — La maladie polykystique hépato-rénale. (*Arch. Franç. Pédiat.*, 1961, 18, 293-305.)
- LANTERNIER (J.). — L'hypertension portale dans le syndrome de Banti. (*Thèse*, Lyon, 1951.)
- LARBRE (F.). — La mucoviscidose. (*Rev. Lyon. Méd.*, 1960, 9, 555.)
- LATHROP (D.B.). — Cystic disease of the liver and kidney. (*Pediatrics*, 1959, 24-2, 215-224.)
- LAWS (J.O.), MABILLE (P.H.), ROYER (R.), RUDALI (G.). — Etude histo-pathologique des lésions provoquées par l'acétylaminofluorène dans différents organes du rat. (*Bull. Assoc. Franç. Etudes Cancer*, 1952, 39, 450-460.)
- LEAN (M.R. Mc), REES (K.R.). — Hyperplasia of bile ducts induced by A.N.I.T. Experimental biliary cirrhosis free from biliary obstruction. (*J. Path. Bact.*, 1958, 76, 175-188.)
- LEBACQ (E.). — Cirrhose et mucoviscidose. (*Rev. Mal. Foie*, 1962, 37, 183-196.)
- LEGENDRE, GARSAUX (P.). — Kystes du foie en nombre considérable avec réaction de fixation négative (dégénérescence kystique ?). Tuberculose des reins et de la vessie. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1912, 246.)
- LEGENDRE, GARSAUX (P.), DEGLOS (E.). — Examen anatomo-pathologique complémentaire de maladie kystique du foie antérieurement publiée. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1912, 615-621.)
- LÉGER (L.), BOQUIEN (Y.), KERNEIS (J.P.), GUYET (P.). — Dysgénésie congénitale complexe des voies biliaires intra-hépatiques au cours des cirrhoses juvéniles avec hypertension portale. (*Presse Méd.*, 1958, 66, n° 50, 1147.)
- LELONG (M.), JOSEPH (R.), LETAN (V.), BONVATIER. — Fibrose kystique du pancréas et hépatostéatose massive. (*Arch. Franç. Péd.*, 1950, 3, 324.)

- LELONG (M.), LE TAN (V.), ALAGILLE (D.), BOIVIN (P.). — Les cirrhoses cholestatiques de l'enfant. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1957, 621, 20-21.)
- LENORMANT (Ch.), CALVET (J.). — Les grands kystes non parasitaires du foie (cystadénomes biliaires). (*J. Chir.*, 1935, 45, 715.)
- LETULLE (M.). — Kystes congénitaux du cerveau et du foie. Névrome ganglionnaire de la surrénale. (*Bull. Mém. Soc. Anat. Paris*, 1911, 13, 292.)
- Les capillicules biliaires du foie humain. Leur répartition à l'intérieur du lobule hépatique, leurs modes d'abouchement dans les canaux périlobulaires. (*J. Physiol. Path. Gén.*, 1914, 16, 787.)
- LHEZ (A.). — Le rein en éponge. 12 observations. (*J. d'Urologie*, 1954, 60, 575-588.)
- LODS (J.C.). — Physiologie de la veine porte. (*Rev. Inter. Hépat.*, 1961, 11, 409.)
- LOPEZ (M.), MAZZANTI (L.). — Experimental investigations on alpha naphthylisothiocyanate as a hyperplastic agent of the biliary ducts in the rat. (*J. of Path. and Bact.*, 1955, 69, 243-250.)
- MAC MAHON (H.E.). — Biliary cirrhosis. Differential features of seven types. (*A.M.A. Arch. Inter. Med.*, 1958, 102-5, 841.)
- MAC MAHON (E.), LAWRENCE (J.S.), MADDOCK (S.J.). — Experimental obstructive cirrhosis. (*Am. J. Path.*, 1929, 5 : 631-643.)
- MAC MAHON (H.E.), THANNHAUSER (E.). — Congenital dysplasia of the intra lobular bile ducts with extensive skin xanthomata : congenital acholangic biliary cirrhosis. (*Gastroenterology*, 1952, 21 : 488-506.)
- MAINGUET (P.), CAROLI (J.), SOUPAULT (R.), SALET (J.), WEILL (J.). — La dilatation kystique congénitale du cholédoque. (*Rev. Mal. Foie*, 1959, 6, 317-346.)
- MARTINI (M.), CARAVAGLIOS (R.). — Evoluzione dei canalicoli biliari neoformati nella cirrosi da tioacetamide. (*Il Fegato*, 1956, 11, 4, 436-451.)
- MELLORS (R.C.), KANEMATSU SUGIURA. — Alkaline phosphatase activity and basophilia in hepatic cells following administration of butter yellow to rats. (*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1948, 67, 242-246.)
- MELNICK (P.J.). — Polycystic liver. Analysis of seventy cases. (*A.M.A. Arch. of Path.*, 1955, 59, 2, 162-172.)
- MEYENBURG (H. Von). — Über die Cystenleber. (*Beitr. Path. Anat.*, 1918, 64 : 477.)
- MONTGOMERY (M.L.), ENTENMAN (C.), CHAIKOFF (I.L.). — The liver lipids of dogs subjected to ligation of the external pancreatic ducts. (*J. Biol. Chem.*, 1939, 128, 387-398.)
- MOOLTEN (S.E.). — Pathogenesis of congenital anomalies of the intrahepatic and extrahepatic bile duct. (*New York J. Med.*, 1943, 43 : 727-738.)

- MOSCHOWITZ (E.). — Non parasitic cysts (congenital) of the liver, with a study of aberrant bile ducts. (*Am. J. Med. Sci.*, 1906, 131, 674-699.)
- MOZZICONACCI (P.), AUVERT (J.P.), ATTAL (C.), GIRARD (F.), HABIB (R.), PHAM HIN TRONG. — Maladie « fibro-kystique » du foie avec hypertension portale. (*Arch. Fr. Ped.*, 1958, XV, n° 9, 1269-1278.)
- LE NAOUR. — Sur un cas de tumeur polykystique non parasitaire du foie. (*Thèse*, Paris, 1942.)
- NINARD (B.). — Tumeurs du foie. 1 vol. (Paris, Le François édit., 1950.)
- NORRIS (R.), TYSON (R.M.). — The pathogenesis of polycystic liver. Reconstruction of cystic elements in two cases. (*Amer. J. of Path.*, 1947, 23, 201.)
- NORRIS (R.F.), HERMAN (L.). — The pathogenesis of polycystic kidneys. Reconstruction of cystic elements in four cases. (*J. of Urol.*, 1941, 46, 147-176.)
- OPIE (E.L.). — The pathogenesis of tumors of the liver produced by butter yellow. (*J. Exper. Med.*, 1944, 80, 231-246.)
- ORR (J.W.). — The histology of the rats liver during the course of carcinogenesis by butter yellow. (*J. Path. Bact.*, 1940, 50, 393-408.)
- PARKER (R.G.F.). — Fibrosis of the liver as a congenital anomaly. (*J. Path. and Bact.*, 1956, 71, 359-368.)
- PATTEN (B.M.). — Human embryology. (Philadelphia, The Blakiston Co, 1946, 483-486.)
- PEARSE (A.G.E.). — Histochemistry theoretical and applied. (London, J. Churchill Ltd, 1960, 2° éd.)
- PEARSON (B.), NOVIKOFF (A.B.), MORRIONE (T.G.). — The histochemical localisation of alkaline phosphatase during carcinogenesis in rats fed p. dimethyl amino-azobenzene. (*Cancer Research*, 1950, 10, 557-564.)
- PENOT (J.). — Essai sur les cirrhoses du foie au cours de la maladie fibro-kystique du pancréas (mucoviscidose). (*Thèse*, Paris, 1958, n° 571.)
- PEYRON (A.), CORSY (F.). — Sur la présence de granulations argentaffines dans les travées hépatiques en voie de transformation biliaire chez l'embryon humain. (*C.R. Soc. Biol.*, 1925, 92 : 705-708.)
- PIPER (D.M.). — A radiographic study of the portal and hepatic venous systems in cirrhosis of the liver. (*The Amer. J. of Dig. Diseases*, 1961, 6, 499.)
- POINSO (R.), MONGES (H.), PAYAN (H.). — Les maladies kystiques du foie. (Expansion Scientifique Française, 1954, 1 vol.)
- POLICARD (A.). — Sur la structure et le mode de fonctionnement des voies biliaires intra-hépatiques. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 1914, XIII, 383-387.)
- POPPER (H.), LA HUERGA (J.), JESINICK (C.). — Hepatic tumor due to prolonged ethionine feeding. (*Science*, 1953, 118, 80-82.)

- POPPER (H.), SZANTO (P.B.), ELIAS (H.). — Transition of fatty liver into cirrhosis. (*Gastroenterology*, 1955, 28, 183-192.)
- POPPER (H.), ELIAS (H.). — Histogenesis of hepatic cirrhosis studied by the three dimensional approach. (*Amer. J. Path.*, 1955, 31, 405-426.)
- POPPER (H.), STEIN (R.), KENT (G.), BRUCE (C.). — Hepatic interstitial cell reaction in experimental liver damage. (*Fed. Proc.*, 1957, 16, 369.)
- POPPER (H.), KENT (G.), STEIN (R.). — Ductular cell reaction in the liver in hepatic injury. (*J. Mt Sinai Hosp.*, 1957, 24, 551-556.)
- PORTER (K.R.), BRUNI (C.). — An electron microscope study of the early effects of 3' Me DAB on rat liver cells. (*Cancer Research*, 1959, 19, 997-1009.)
- POTTER (E.). — Pathology of the fetus and the newborn. (Chicago, Yearbook Publication, 1952.)
- Pathogenesis of congenital polycystic kidneys. (*A.M.A. J. of Dis. Child.*, 1957, 94, 4, 434.)
- POUTASSE (E.F.), GARDNER (W.J.), MC CORMACK (L.J.). — Polycystic kidney disease and intracranial aneurysm. (*J.A.M.A.*, 1954, 741-744.)
- PRICE (J.M.), HARMAN (J.W.), MILLER (E.C.), MILLER (J.A.). — Progressive microscopic alterations in the livers of rats fed the hepatic carcinogen 3' methyl 4 dimethyl aminoazobenzene. (*Cancer Research*, 1952, 12, 192-200.)
- PUGSLEY (H.E.), SPENCE (M. Mc K.). — A case of cystic fibrosis of the pancreas associated with chronic pulmonary disease and cirrhosis of the liver. (*Ann. Inter. Med.*, 1949, 30, 1262.)
- RALL (J.E.), ODEL (H.M.). — Congenital polycystic disease of the kidney: review of the literature and data on 207 cases. (*A.M.J. Med. Sci.*, 1954, 218, 399-407.)
- RALLI (E.P.), RUBIN (S.H.), PRESENT (C.H.). — The liver lipids and fecal excretion of fat and nitrogen in dogs with ligated pancreatic ducts. (*Am. J. Physiol.*, 1938, 122, 93-97.)
- REILLY (B.J.), NENHAUSER (E.B.D.). — Renal tubular ectasia in cystic disease of the kidney and the liver. (*Amer. J. Roentg. Rad.*, 1960, 84: 546-554.)
- REPESSE (G.A.). — Fibrose kystique du pancréas. Etude clinique, biologique et génétique. (*Thèse*, Paris, 1958.)
- ROBERTS (W.C.). — The hepatic cirrhosis of cystic fibrosis of the pancreas. (*Amer. J. Med.*, 1962, 32, 324-328.)
- ROLLESTON (H.), MC NEE (J.W.). — Diseases of the liver, gallbladder and bile ducts. (London, Mac Millan and C° Ltd, 1929, p. 55.)
- ROMANO (C.). — Quadri clinici dissociati ed atipici della fibrosi cistica del pancreas. (*Minerva Pediatrica*, 1961, 13, 1212-1246.)

- ROSENHOLTZ (M.). — Use of the histochemical demonstration of aminopeptidase to distinguish small bile ducts and hepatic parenchymal cells. (*Gastroent.*, 1960, 38, 794.)
- ROSSO (G.). — Una particolare alterazione epatica: la fibroadenomatosi biliare. (*Arch. Ital. Anat. et Istolo. Pato.*, 1954, 28, 189-194.)
- ROYSTER (L.T.). — Polycystic kidney in an infant. (*Amer. J. Dis. Child.*, 1918, 15: 196-200.)
- RUDALI (G.), MARIANI (P.L.). — Sur la production de tumeurs du foie chez la souris XVII à l'aide du tétrachlorure de carbone. (*C.R. de la Soc. Biol.*, 1950, 144, 1626-1627.)
- SABOURIN. — 1. Contribution à l'étude de la dégénérescence kystique des reins et du foie. *Arch. Physiol. Normale et Pathologique*, 1882, 11, 63.)
2. Contribution à l'étude de la dégénérescence kystique des reins et du foie chez l'adulte. (*Arch. Physiol. Norm. et Path.*, 1882, 11, 213.)
- SACREZ (R.), FRUHLING (L.), WILLARD (D.), KURTZEMANN (G.), MACKEN (J.), WAGNER (R.). — Fibroangiomatose biliaire avec hypertension portale et reins polykystiques chez une fillette de huit ans. (*Arch. Fr. Pédi.*, 1961, 18, 653-667.)
- SANSONE (G.). — La genetica della fibrosi cisto pancreatica. (*Minerv. Ped.*, 1961, 13, 1276-1278.)
- SANT'AGNESE (P.A. DI). — Fibrocystic disease of the pancreas: a generalised disease of exocrine glands. (*J.A.M.A.*, 1956, 160, 846-852.)
- SANT'AGNESE (P.A. DI), BLANC (W.A.). — A distinctive type of biliary cirrhosis of the liver associated with cystic fibrosis of the pancreas. (*Pediatrics*, 1956, 3, 387-409.)
- SARROUY (Ch.), BOURGEON (R.), CATALANO (H.), FERRAND (B.), DOMENECH (A.). — Maladie fibro-kystique du foie avec hypertension portale. Anastomose spléno-rénale. Guérison. (*Pédiatrie*, 1961, 16, 738.)
- SARRUT (S.), NÉZÉLOFF (Ch.). — La maturation hépatique: ses aspects histologiques. (*Rev. Inter. Hépat.*, 1959, 9: 425.)
- SCALONE (I.). — Contributo alla chirurgia delle grosse cisti biliari non parasitarie del fegato nei bambini. (*Il Policlinico, Sezione Chir.*, 1924, 31, 260.)
- SCHAFFNER (F.), POPPER (H.). — Electron microscopic studies of normal and proliferated bile ductules. (*Am. J. Path.*, 1961, 38, 393-410.)
- VAN DER SCHOOT (cité par KERR). — *Ned. Tijds. Geneesk.*, 1959, 99, 2579.
- SEDACCA (C.M.), PERRIN (E.), MARTIN (L.), SCHIFF (L.). — Polycystic liver, an unusual cause of bleeding esophageal varices. (*Gastroent.*, 1961, 40, 128.)
- SEGNÍ (G.). — La lesione biochimica fondamentale nella fibrosi cistica del pancreas. (*Minerva Pediatrica*, 1961, 13, 1264-1270.)

- SEVERI (L.). — Sulle iperplasie congenite dei dotti biliari e sui rapporti di queste con il fegato policistico. (*Arch. Ital. di Anat. e Istol. Patol.*, 1937, 8, 134.)
- SHERLOCK (S.). — Diseases of the liver and biliary system. (Oxford, Blackwell, 1958.)
- SHWACHMAN (H.), KULCZYCKI (L.L.). — Long term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. (*A.M.A. J. Dis. Child.*, 1958, 96, 6-15.)
- SOUTH (C.J.), HAUG (W.A.). — Congenital polycystic disease of the liver. (*Am. Arch. of Path.*, 1959, 67, 650-655.)
- STEINER (J.W.), CARRUTHERS (J.S.). — Studies on the fine structure of proliferated bile ductules. II. Changes of the ductule connective tissue envelope relationship. (*The Canadian Med. Assoc. J.*, 1961, 85, 1275-1287.)
- Studies on the fine structure of the terminal branches of the biliary tree. I. The morphology of normal bile canaliculi, bile preductules (ducts of Hering) and bile ductules. (*Am. J. Pathol.*, 1961, 38, 639-661.)
- II. Observations of pathologically altered bile canaliculi. (*Am. J. Pathol.*, 1961, 39, 41-63.)
- STEINER (J.W.), CARRUTHERS (J.S.), KALIFAT (S.R.). — The ductular cell reaction of rat liver in extra-hepatic cholestasis: proliferated biliary epithelial cells. (*Exp. Mol. Path.*, 1962, 1, 162-185.)
- STILL (G.F.). — Congenital cystic liver with cystic kidney. (*Trans. Path. Soc. London*, 1898, 49, 155.)
- STILL (W.S.J.). — Familial hepatic cirrhosis. (*Arch. Dis. Childhood*, 1955, 30, 354-358.)
- STREETER (G.L.). — Developmental horizons in human embryos. (Publication 575 Carnegie Institution of Washington. Washington D.C., Contributio to embryologie, 1948, 32, 162-181.)
- SWEETNAM (W.P.), SYKES (C.G.W.). — Congenital fibrosis of the liver as a familial defect. (*Lancet*, 1961, 1, 374-376.)
- SYREYS (P.). — Contribution à l'étude des malformations des voies biliaires intra-hépatiques. (*Thèse*, Paris, 1960.)
- TAN (V. LE), ALAGILLE (D.), PENOT (J.), LELONG (M.). — Les cirrhoses biliaires avec concrétions de la maladie fibro-kystique du pancréas. (*Rev. Inter. Hépat.*, 1959, 9, 111-130.)
- TAN VINH (LE). — Hypertension portale par lésion hépatique congénitale: ses rapports avec la maladie kystique du foie et les altérations du foie au cours de la mucoviscidose. (*Actualités Pédiatriques*, 1962, 4^e série, 185-213.)
- THIERSEN (N.W.), KAPP (R.W.). — Anastomose porto-cave congénitale associée à une cirrhose du foie. (*The Amer. J. of Surg.*, 1958, 95, 1: 163-164.)
- TORMENE (A.). — Contributo alla studio della malattia cistico epato renale. (*Riv. di Anat. Patolog. e di Oncologica*, 1954, 9, 139.)

- UNGAR (H.), GOLDBERG (M.G.). — The nature of bile duct proliferation in the liver following ingestion of D.L. ethionine. (*Labor. Invest.*, 1959, 8, 1523-1534.)
- VERMOOTEN (V.). — Congenital cystic dilatation of renal collecting tubules: new disease entity. (*Yale J. Biol. Med.*, 1951, 23, 450-453.)
- VIC-DUPONT, MIGNOT (J.), HALLE (B.). — Dilatation kystique des voies biliaires intra-hépatiques; poussées d'angiocholite échelonnées sur trente ans. Cirrhose terminale. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1958, 17, 427-433.)
- VORON (J.), NOEL (R.), PIGEAUD (H.). — Huit observations de nouveau-nés paraissant avoir succombé du fait d'un traumatisme obstétrical et présentant des lésions de sclérose polyviscérale. (*J. Méd. Lyon*, 1938, 623.)
- WACHSTEIN (M.), MEISEL (E.). — Nephrotoxic action of D.L. ethionine. (*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1951, 77, 648-651.)
— Enzymatic histochemistry of ethionine induced liver cirrhosis and hepatoma. (*Fed. Proc.*, 1958, 17, 463.)
- WACHSTEIN (M.). — Enzymatic histochemistry of liver. (*Gastroent.*, 1959, 37, 525-537.)
- WAGNER (B.M.), BARBERO (G.J.), CHERNICK (W.), KIM (H.S.). — Histochemical studies in cystic fibrosis of the pancreas. (*A.M.A. J. Dis. Child.*, 1960, 99, 61.)
- WEBSTER (R.), WILLIAMS (H.). — Hepatic cirrhosis associated with fibrocystic disease of the pancreas. (*Arch. Dis. in Childhood*, 1953, 28, 343-350.)
- WIGLESMUTH (F.W.). — Fibrocystic disease of the pancreas. (*Am. J. Med. Sci.*, 1946, 202, 351-365.)
- WILKS. — Cystic disease of the liver and kidney. (*Trans. Path. Soc. London*, 1856, 7, 235-237.)
- WILLIAMS (M.H.), BONSER (G.M.). — Induction of hepatomas in rats and mice following the administration of auramine. (*Brit. J. Cancer*, 1962, 16, 87-91.)
- ZENO (A.), CID (M.), CAMESO. — Cystadénomes du foie. (*Bull. Mém. Soc. Nat. Chirurgie*, 1930, 56, 416-429.)
-



TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
------------------------	----

CHAPITRE I

OBSERVATION DE MUCOVISCIDOSE COMPLIQUÉE DE CIRRHOSE MULTI-LOBULAIRE	17
---	----

LA PLACE DES CHOLANGIECTASIES DANS LES MANIFESTATIONS HÉPATIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE	28
— Diagnostic	37
— Historique	38
— Pathogénie	39
— Histochimie	41

CHAPITRE II

LA FIBROCHOLANGIOMATOSE HÉPATIQUE	64
— Histo-anatomie	64
— Historique	71
— Etiologie	73
— Etude clinique	82
— Le diagnostic	90
— L'évolution	90
— Physio-pathologie	92
— La forme néo-natale	95

CHAPITRE III

LÉSIONS DE L'ESPACE PORTE DANS LA DILATATION CONGÉNITALE DES VOIES BILIAIRES SEGMENTAIRES INTRA-HÉPATIQUES	103
— La forme pure	103
— La forme distale	112
— La forme associée à une fibrocholangiomatose	115

CHAPITRE IV

LES COMPLEXES DE MEYENBURG DU FOIE POLYKYSTIQUE	121
— Commentaires	122
— Fréquence et étiologie	126
— Pathogénie	127

CHAPITRE V

LA PROLIFÉRATION DES CANAUX BILIAIRES EN EXPÉRIMENTATION . .	133
— Les grandes lignes de l'expérimentation	134
— L'interprétation des données expérimentales	144
— Les conclusions	151

CHAPITRE VI

DISCUSSION ÉTIO-PATHOGÉNIQUE ET NOSOLOGIQUE	155
— Embryologie	158
CONCLUSIONS	169
BIBLIOGRAPHIE	173

